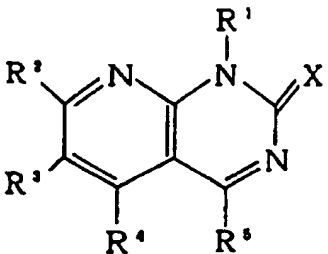
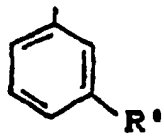
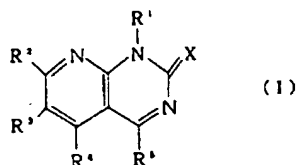




(51) 国際特許分類 C07D 471/04, A61K 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO97/19078 (43) 国際公開日 1997年5月29日(29.05.97)												
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03389 (22) 国際出願日 1996年11月20日(20.11.96) (30) 優先権データ <table border="0"> <tr> <td>特願平7/303065</td> <td>1995年11月21日(21.11.95)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平8/7725</td> <td>1996年1月19日(19.01.96)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平8/43853</td> <td>1996年2月29日(29.02.96)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平8/141868</td> <td>1996年6月4日(04.06.96)</td> <td>JP</td> </tr> </table> (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 高山和久(TAKAYAMA, Kazuhisa)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9 ルーミー筑波203 Ibaraki, (JP) 久道弘幸(HISAMICHI, Hiroyuki)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市春日2-37, 2-402 Ibaraki, (JP)		特願平7/303065	1995年11月21日(21.11.95)	JP	特願平8/7725	1996年1月19日(19.01.96)	JP	特願平8/43853	1996年2月29日(29.02.96)	JP	特願平8/141868	1996年6月4日(04.06.96)	JP	岩田正洋(IWATA, Masahiro)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮三丁目13番1 ルーミーにのみや409 Ibaraki, (JP) 久保田秀樹(KUBOTA, Hideki)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮三丁目13番1 ルーミーにのみや327 Ibaraki, (JP) 青木源典(AOKI, Motonori)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮四丁目8番3, 5-401 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書
特願平7/303065	1995年11月21日(21.11.95)	JP												
特願平8/7725	1996年1月19日(19.01.96)	JP												
特願平8/43853	1996年2月29日(29.02.96)	JP												
特願平8/141868	1996年6月4日(04.06.96)	JP												
(54) Title: PYRIDO[2, 3-D] PYRIMIDINE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITIONS THEREOF (54) 発明の名称 ピリド[2,3-d]ピリミジン誘導体及びその医薬組成物 <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(a)</p> </div> </div> (57) Abstract Compounds represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof which have the effect of inhibiting the activity of type IV phosphodiesterases and are usable as drugs, in particular, type IV phosphodiesterase inhibitors or preventives and remedies for diseases in association with the sthenic type IV phosphodiesterase activity, in particular, respiratory diseases such as bronchial asthma. In said formula (I), X represents oxygen or sulfur; R ¹ represents lower alkyl, cycloalkyl(lower alkyl) or cycloalkyl; R ² represents hydrogen, halogeno, lower alkyl, halo(lower alkyl), hydroxy(lower alkyl), mercapto(lower alkyl), (lower alkoxy)(lower alkyl), (lower alkylthio)(lower alkyl), (lower alkanoyloxy)(lower alkyl), (lower alkanoylthio)(lower alkyl), (lower alkanoyl)(lower alkyl), hydroxyimino(lower alkyl), (lower alkoxyimino)(lower alkyl), cycloalkyl, aryl or lower alkanoyl; R ³ represents hydrogen, halogeno or lower alkyl; R ⁴ represents hydrogen, or lower alkyl; R ⁵ represents cycloalkyl optionally substituted by the same group as R ⁶ ; naphthyl optionally substituted by the same group as R ⁶ ; a 5- or 6-membered monocyclic heterocycle optionally substituted by the same group as R ⁶ , optionally fused with a benzene ring and having one to four heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur atoms; or a group of formula (a); and R ⁶ represents halogeno, lower alkyl, halo(lower alkyl), hydroxy, lower alkoxy, cyano or nitro.														

(57) 要約

本発明は、IV型ホスホジエステラーゼ活性阻害作用を有し、医薬、特にIV型ホスホジエステラーゼ阻害剤、あるいはIV型ホスホジエステラーゼ活性の亢進が関与する疾患、特にその呼吸器疾患、例えば気管支喘息の予防・治療剤として有用な化合物(1)、もしくはこれらの製薬学的に許容される塩、及びそれらの医薬組成物等に関する。



[X: 酸素原子、又は硫黄原子、

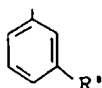
R¹: 低級アルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、又はシクロアルキル基、

R²: 水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、メルカプト低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルチオ低級アルキル基、低級アルカノイル低級アルキル基、ヒドロキシミノ低級アルキル基、低級アルコキシミノ低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、又は低級アルカノイル基、

R³: 水素原子、ハロゲン原子、又は低級アルキル基、

R⁴: 水素原子、又は低級アルキル基、

R⁵: R⁴ と同一の基で置換されていてもよいシクロアルキル基; R⁴ と同一の基で置換されていてもよいナフチル基; R⁴ と同一の基で置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選択された1乃至4個の異項原子を有する5又は6員単環ヘテロ環基; 又は式



で示される基、

R⁶: ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、シアノ基、又はニトロ基。]

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	RD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BE	ベルギー	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BJ	ベナン	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	VI	ヴィア共和国	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CA	カナダ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MR	モリタニア	TR	トルコ
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド	YU	ユーゴスラビア
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル		
		LK	スリランカ	RO	ルーマニア		

明 細 書

ピリド [2, 3-d] ピリミジン
誘導体及びその医薬組成物

技術分野

本発明は、医薬、特にIV型ホスホジエステラーゼ阻害剤として有用な新規なピリド [2, 3-d] ピリミジン誘導体、その製薬学的に許容される塩、その医薬組成物、その薬剤製造のための使用、及びその有効量を投与する予防又は治療方法に関する。

背景技術

喘息は気道の収縮による喘鳴と発作を繰り返す呼吸器疾患である。その患者数はこれまで増加の一途をたどっており、今後もさらに増えることが予想される。

喘息の主な病態は、a) 気道を取り囲む平滑筋の急激な収縮及びb) 肺を含む呼吸器官での浸潤性細胞の活性化による炎症反応である。そのため、喘息の症状には、気道平滑筋の収縮を阻害し、かつ浸潤細胞の活性化を抑制又は予防することが有効な手段の一つであると考えられている。

喘息の治療には、現在、気管支を拡張させて喘息症状を緩解するものとしてアミノフィリンやテオフィリン等のキサンチン誘導体及びプロカテロール等の β 刺激薬が、主として使用されている。これらの化合物の作用機序は、気道平滑筋において細胞内アデノシンサイクリック 3', 5'-モノホスフェート (cAMP) の産生酵素であるアデニル酸シクラーゼを活性化あるいはcAMPの分解酵素であるホスホジエステラーゼ (PDE) を阻害することにより、細胞内のcAMP濃度を上昇させ、気道平滑筋の収縮を抑制するものである [Thorax 46 512-523 (1991)]。

しかしながら、キサンチン誘導体は血圧降下や強心作用などの全身性副作用を発現する [J. Cyclic Nucleotide and Protein

Phosphorylation Res. 10 551-564 (1985)]
ので、この全身性副作用を防止するために血中濃度のモニターが必要になる。更に、キサンチン誘導体は炎症性細胞の浸潤を伴う喘息に対しては明らかな効果を示さない。

また、 β 刺激薬は脱感作を生じやすく、使用量が増加すると手指振戦、動悸等の副作用を生ずることが知られている。

その後の研究により、cAMPを分解する酵素であるPDEには少なくともI～IV型の4つの異なるタイプに分けられ、それぞれ分布又は機能に違いがあることが解明されてきた [Pharmacological Therapy 51 13-33 (1991)]。特にIV型のPDEは、ヌクレオチドの中でもグアノシンサイクリック 3', 5'-モノホスフェート (cGMP) に作用することなく、cAMPを特異的に分解するものであり、気道平滑筋及び浸潤細胞の両者でその存在が認められている。なお、PDE VはcGMPの分解酵素として知られている。

細胞内のcAMP濃度は、アデニレートシクラーゼによるcAMPの産生速度とPDEによるcAMPの分解速度のバランスにより決定される。従って、アデニレートシクラーゼを刺激するかPDEを阻害することにより細胞内のcAMP濃度を増加させることができる。細胞内cAMP濃度の上昇は、気道平滑筋では収縮の抑制を、炎症性細胞では活性化の抑制を引き起こす [Clin. Exp. Allergy 22 337-344 (1992), Drugs of the Future 17 799-807 (1992)]。

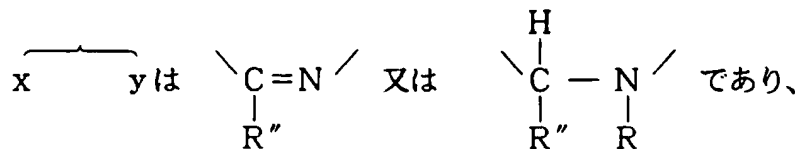
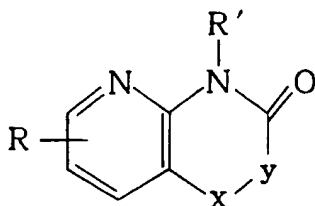
また、IV型PDE阻害薬は、モルモットにおける抗原及び血小板活性化因子による好酸球浸潤に対し、抑制作用を示し [Eur. J. Pharmacol. 255 253-256 (1994)]、好酸球からの障害性蛋白 (MBP、ECP) の遊離を抑制する [Br. J. Pharmacol. 115 39-47 (1995)] ことが報告されている。さらに、収縮物質 (ヒスタミン、LT_{D4}、メサコリン) による気道平滑筋の収縮に対し抑制作用を示すこと [Br. J. Pharmacol. 113 1423-1431 (1994)]、喘息

に深く関与すると言われているサイトカインである IL-4 の産生を阻害すること [J. Invest. Dermatol. 100 681-684 (1993)]、気道における血管透過性の亢進に対して抑制作用を発現すること [Fundam. Clin. Pharmacol. 6 247-249 (1992)]、気道過敏症に対して抑制作用を示すこと [Eur. J. Pharmacol. 275 75-82 (1995)] が報告されている。

従って、IV型PDEに対する阻害活性に優れている薬剤は、喘息症状を効果的に緩解又は予防する副作用の少ない抗喘息薬として期待される。

従来、IV型に限定されないPDE阻害活性を有する化合物としてはキナゾリン-2-オン構造を有するものが知られているが（国際特許出願公開94/12499号パンフレット参照）、本発明によって提供されるピリド[2, 3-d]ピリミジン化合物とはその構造を異にする。

一方、4-フェニルピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-オン構造を有する化合物については、G. E. Hardtmannらの米国特許第3, 758, 475号公報に報告されている。該公報には、カラゲニン誘発浮腫抑制試験で認められる抗炎症活性を示す化合物として、次の一般式が示されている。

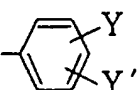


ここに、

Rは水素又は1-5炭素原子の低級アルキル、例えばメチルであり；

R'は1-6炭素原子の低級アルキル例えばメチル、エチル、プロピル、イソ

プロピル、t-ブチル等；アリル；メタリル；プロパルギル；又は3-6炭素原子のシクロアルキル、例えばシクロプロピルであり；

R'' はフェニル又は式  の置換されたフェニルである：

そして

Yは19-80原子量のハロ；1-4炭素原子の低級アルキル；又は1-4炭素原子の低級アルコキシを表し；かつ

Y' は水素、ハロ、低級アルキル又は低級アルコキシ（Yで定義されたものと同様）を表す。

J. Med. Chem. 1974 Vol. 17 No. 16 636-639にも、同様の抗炎症化合物について、G. E. Hardtmannらによって報告されている。

また、上記と同様の化合物である1-置換-4-アリールピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-オンを投与する血小板凝集を抑制する方法も報告されている（特開昭53-94040号公報参照）。

本発明によって提供される化合物の一部は、上記米国特許において、Rが低級アルキル基であり、R' が低級アルキル基又はC₃₋₆シクロアルキル基であり、R'' がメタ位にハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を有するフェニル基である化合物に相当し、その一般式に包含される。

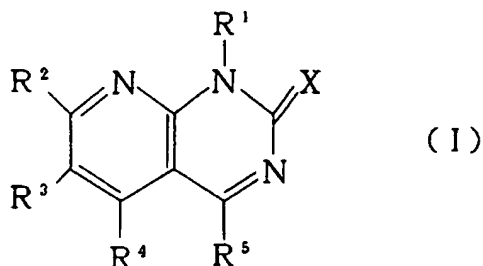
しかしながら、フェニル基のメタ位のみにはハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を有し、かつピリド[2, 3-d]ピリミジンの7位に低級アルキル基を有する化合物については実施例その他による具体的な記載がない。また、上記米国特許には抗炎症活性について記載されているだけであり、IV型PDEに対する阻害作用、更には抗喘息作用については開示も示唆もされていない。

発明の開示

本発明者らはIV型PDEに対して阻害活性を有する化合物について鋭意検討し

た結果、下記一般式（I）で示される化合物が優れたIV型PDE阻害活性を有することを発見して、本発明を完成した。

すなわち、本発明によれば下記一般式（I）で示されるピリド[2, 3-d]ピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩が提供される。



[式中の記号は以下の意味を表す。]

X：酸素原子、又は硫黄原子、

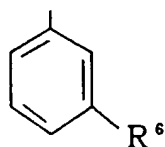
R¹：低級アルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、又はシクロアルキル基、

R²：水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、メルカプト低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルチオ低級アルキル基、低級アルカノイル低級アルキル基、ヒドロキシイミノ低級アルキル基、低級アルコキシイミノ低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、又は低級アルカノイル基、

R³：水素原子、ハロゲン原子、又は低級アルキル基、

R⁴：水素原子、又は低級アルキル基、

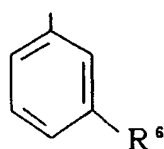
R⁵：R⁶と同一の基で置換されていてもよいシクロアルキル基；R⁶と同一の基で置換されていてもよいナフチル基；R⁶と同一の基で置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選択された1乃至4個の異項原子を有する5又は6員単環ヘテロ環基；又は式



で示される基；

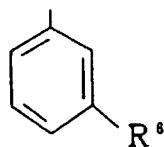
R^6 ：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、シアノ基、又はニトロ基。

ただし、 R^5 が式



で示される基であって、 R^6 がハロゲン原子、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基であり、 R^1 が低級アルキル基、又はシクロアルキル基であり、 R^3 及び R^4 が共に水素原子であり、かつ X が酸素原子であるときは、 R^2 は水素原子以外の基を意味する。]

該一般式 (I) で示される化合物中、 X が酸素原子であり、 R^1 が低級アルキル基又はシクロアルキル基であり、 R^2 が低級アルキル基であり、 R^3 及び R^4 が共に水素原子であり、 R^5 が式



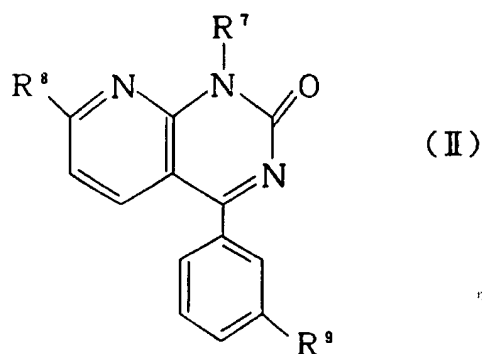
で示される基であり、かつ R^6 がハロゲン原子、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基である化合物は、前記米国特許公報に示された一般式に包含される。

しかしながら、これらの本発明化合物は、1-置換-4-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H)-オン構造の4位フェニル基のメタ位 (3位) のみにハロゲン原子、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基を導入し、かつ7

位に低級アルキル基を導入した点に化学構造上の特徴を有する。

このような特定の置換位置に特定の置換基を組み合わせる化合物については、前記米国特許中に何ら具体的開示はなく、新規である。また、該化合物は、前記米国特許には開示も示唆もないⅣ型PDE阻害活性において、顕著に優れた作用を有する点に、薬理学上の特徴を有する。

中でも、下記一般式(Ⅱ)で示されるピリド[2, 3-d]ピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩は、前記米国特許に具体的に開示された類似化合物のⅣ型PDEに対する潜在効果と比較しても顕著に優れていることが確認されたものである。



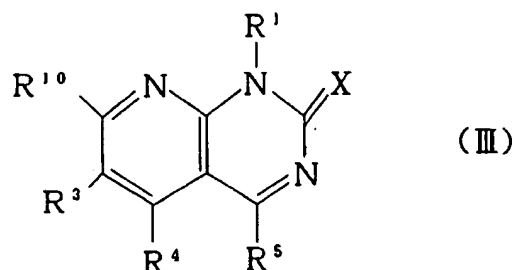
[式中の記号は以下の意味を表す。

R⁷ : メチル基、エチル基、プロピル基、又はイソプロピル基、

R⁸ : メチル基、エチル基、プロピル基、又はイソプロピル基、

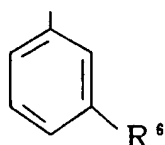
R⁹ : 塩素原子、臭素原子又はメチル基。]

一方、本発明化合物(Ⅰ)中、前記米国特許公報の一般式に包含される化合物が除かれた下記一般式(Ⅲ)で示されるピリド[2, 3-d]ピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩は、いずれの先行文献にも開示されていない新規化合物である。



[式中X、R¹、R³、R⁴、及びR⁵は前記の意味を有し、R¹⁰は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、メルカプト低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルチオ低級アルキル基、低級アルカノイル低級アルキル基、ヒドロキシイミノ低級アルキル基、低級アルコキシイミノ低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、又は低級アルカノイル基を意味する。

ただし、R⁵が式



で示される基であって、R⁶がハロゲン原子、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基であり、R¹が低級アルキル基、又はシクロアルキル基であり、R³及びR⁴が共に水素原子であり、かつXが酸素原子であるときは、R¹⁰は水素原子又は低級アルキル基以外の基を意味する。]

本発明化合物(III)又はその製薬学的に許容される塩は、ピリド[2, 3-d]ピリミジン骨格の1位に特定のアルキル系の基を有し、その2位にオキソ基又はチオキソ基を有し、その4位に特定の環系の基を有し、その5, 6, 7位に種々の特定の置換基を有する点に化学構造上の特徴を有し、IV型PDEに選択的な阻害活性を有する点に薬理学上の特徴を有する。

特にこの化合物(III)の発明はIV型PDE阻害剤としてピリド[2, 3-d]

ピリミジン構造を有する化合物を初めて提供するものとして、特徴的である。

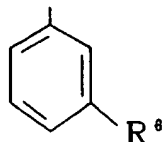
本発明化合物中特に好ましい化合物は一般式(Ⅱ)及び(Ⅲ)で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩である。化合物(Ⅱ)中、特に好ましい化合物としては R^8 がメチル基又はエチル基である化合物が挙げられ、 R^8 が該基であって R^7 がエチル基又はプロピル基である化合物がさらに好ましい。特に至適な化合物としては以下のものが挙げられる。

4-(3-クロロフェニル)-1,7-ジエチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、4-(3-ブロモフェニル)-1,7-ジエチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、4-(3-ブロモフェニル)-1-エチル-7-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、1-エチル-7-メチル-4-(3-メチルフェニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、又は1,7-ジエチル-4-(3-メチルフェニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン。

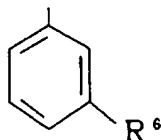
また、化合物(Ⅲ)中、特に好ましい化合物としては、 R^{10} が、水素原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、メルカプト低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルチオ低級アルキル基、ヒドロキシイミノ低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、又は低級アルカノイル基である化合物が挙げられ、更に好ましくは R^{10} として水素原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルチオ低級アルキル基、ヒドロキシイミノ低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、又は低級アルカノイル基を有する化合物が挙げられる。

中でも R^{10} が上記の基であり； R^4 が水素原子であり； R^5 が(1)低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル基、(2)ナフチル基、(3)窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選択された1乃至4個の異項原

子を有する5又は6員単環ヘテロ環基、又は(4)式



で示される基であり；かつ R^6 がハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、又はニトロ基である化合物が好適であり、とりわけ R^1 が低級アルキル基、又はシクロアルキル低級アルキル基であり、 R^{10} が低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルカノイルチオ低級アルキル基、ヒドロキシイミノ低級アルキル基、シクロアルキル基、又は低級アルカノイル基であり、 R^3 及び R^4 が共に水素原子であり、 R^5 が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル基、又は式



で示される基であって、 R^6 がハロゲン原子、低級アルキル基、又はニトロ基である化合物がさらに好適である。

特に至適な化合物としては以下のものが挙げられる。

4-シクロヘキシル-1-エチル-7-メチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-(1-ヒドロキシエチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、4-(3-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-1-エチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、1-エチル-7-メチル-4-(3-メチルシクロヘキシル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、1, 7-ジエチル-4-(3-メチルシクロヘキシル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチルピ

リド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -チオン、1-シクロプロピルメチル-7-メチル-4-(3-メチルフェニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オン、4-シクロヘキシル-1, 7-ジエチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オン、4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-ヒドロキシミノピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オン、7-(1-アセチルチオエチル)-4-(3-クロロフェニル)-1-エチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オン、又は1, 7-ジエチル-4-(3-クロロフェニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -チオン。

本発明には、さらに、化合物 (I) 又はその製薬学的に許容される塩、とりわけ化合物 (III) 又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物が包含される。この医薬組成物の実施の態様には、化合物 (I)、とりわけ化合物 (III) 又はこれらの製薬学的に許容される塩を含有する IV 型 PDE 阻害剤、特に IV 型 PDE が関与する呼吸器疾患、とりわけ気管支喘息の予防・治療剤が含まれる。

また、本発明には化合物 (II) 又はその製薬学的に許容される塩を含有する IV 型 PDE 阻害剤、特に IV 型 PDE が関与する呼吸器疾患、とりわけ気管支喘息の予防・治療剤が含まれる。

さらに、本発明には、IV 型 PDE の亢進が関与する疾患、特にその呼吸器疾患、とりわけ気管支喘息の予防又は治療剤を製造するための化合物 (I)、とりわけ化合物 (II) あるいは化合物 (III) 又はこれらの製薬学的に許容される塩の使用、あるいは該化合物の有効量を該疾患に罹患しているあるいは罹患するおそれのある患者に投与する該疾患の予防・治療方法が包含される。

以下に、本発明化合物を更に詳細に説明する。

本明細書の一般式の定義において特に断らない限り、「低級」なる用語は、炭素数 1～6 個の直鎖状又は分岐状の炭素鎖を意味する。

「低級アルキル基」としては、具体的には例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、ter

ｔ-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等の直鎖又は分岐状のC₁₋₆。アルキル基が挙げられる。これらの基のうち、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などのC₁₋₄のアルキル基が好ましく、とりわけメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基のC₁₋₃アルキル基が好適である。中でもR¹の低級アルキル基としてはC₁₋₄アルキル基、特にC₂₋₃アルキル基が好適であり、R²の低級アルキル基としてはC₁₋₃アルキル基、特にメチル基、エチル基が好ましい。

「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基などの直鎖又は分岐状のC₁₋₆。アルコキシ基が挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基である。

「低級アルキルチオ基」とは、チオール基の水素原子が上記の低級アルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、ヘキシルチオ基等の直鎖又は分岐状のC₁₋₆。アルキルチオ基が挙げられ、好ましくはメチルチオ

基、エチルチオ基である。

「低級アルカノイル基」としては、具体的にはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などの直鎖又は分岐状のC₁₋₆。アルカノイル基が挙げられ、特にホルミル基、アセチル基、プロピオニル基が好適である。

「低級アルカノイルオキシ基」はアルコールと低級カルボン酸とでエステル形成された基であり、具体的には例えばホルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等の直鎖又は分岐状のC₁₋₆。アルカノイルオキシ基が挙げられる。

「低級アルカノイルチオ基」はチオールと低級カルボン酸とでチオエステル形成された基であり、具体的には例えばホルミルチオ基、アセチルチオ基、プロピオニルチオ基、ブチリルチオ基、イソブチリルチオ基、バレリルチオ基、ピバロイルチオ基等の直鎖又は分岐状のC₁₋₆。アルカノイルチオ基が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、炭素数3乃至8個のものが挙げられ、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基が挙げられる。R¹の「シクロアルキル低級アルキル基」のシクロアルキル基及びR²のシクロアルキル基についてはシクロプロピル基が特に好ましい。また、R⁵の「置換されていてもよいシクロアルキル基」のシクロアルキル基についてはシクロヘキシル基が特に好ましい。

「アリール基」は、芳香族炭化水素基を意味するが、炭素数6乃至14個のアリール基が好ましい。具体的には、フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントリル基、フェナントリル基であり、更に好ましくはフェニル基又はナフチル基であり、特に好ましくはフェニル基である。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、特に環系の置換基としては塩素原子、臭素原子が、またアルキル鎖の置換基としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が好適な基として挙げられ

る。

前記 R^1 、 R^2 、 R^6 又は R^{10} 、とりわけ R^2 又は R^{10} の置換された「低級アルキル基」は、1乃至4個、とりわけ1乃至3個の種々の置換基で置換されていてもよく、その置換基としては、それぞれ、ハロゲノ基、水酸基、メルカプト基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルカノイルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基、シクロアルキル基が挙げられる。ここに、「ハロゲノ基」を構成するハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルカノイルチオ基、低級アルカノイル基、シクロアルキル基としては前記のものが例示される。

「低級アルコキシイミノ基」としてはメトキシイミノ基、エトキシイミノ基、プロポキシイミノ基、イソプロポキシイミノ基、ブトキシイミノ基、イソブトキシイミノ基、tert-ブトキシイミノ基などの直鎖又は分岐状の C_{1-6} 。アルコキシイミノ基が挙げられる。

従って、置換低級アルキル基の「ハロゲノ低級アルキル基」としては、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ブromoメチル基、2-クロロエチル基、1-クロロエチル基、2-ブromoエチル基、1-ブromoエチル基などが、「ヒドロキシ低級アルキル基」としてはヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基等が、「メルカプト低級アルキル基」としてはメルカプトメチル基、2-メルカプトエチル基、1-メルカプトエチル基等が、「低級アルコキシ低級アルキル基」としてはメトキシメチル基、エトキシメチル基、2-メトキシエチル基、1-メトキシエチル基、ジメトキシエチル基等が、「低級アルキルチオ低級アルキル基」としてはメチルチオメチル基、エチルチオメチル基、2-メチルチオエチル基、1-メチルチオエチル基等が、「低級アルカノイルオキシ低級アルキル基」としてはアセトキシメチル基、2-アセトキシエチル基、1-アセトキシエチル基等が、「低級アルカノイルチオ低級アルキル基」としては、アセチルチオメチル基、2-アセチルチオエチル基、1-アセチルチオエチル基等が、「低級アルカノイル低級アルキル基」としてはホルミルメチル基、ア

セトニル基、2-オキソブチル基等が、「ヒドロキシイミノ低級アルキル基」としてはヒドロキシイミノメチル基、2-ヒドロキシイミノエチル基、1-ヒドロキシイミノエチル基等が、「低級アルコキシイミノ低級アルキル基」としてはメトキシイミノメチル基、エトキシイミノメチル基等が、「シクロアルキル低級アルキル基」としてはシクロプロピルメチル基、シクロヘキシルメチル基、2-シクロプロピルエチル基等がそれぞれ好適な基として例示される。

「ベンゼン環と縮合していてもよい、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択された1乃至4個の異項原子を有する5又は6員単環ヘテロ環基」としては、具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、テトラゾリル基、ビリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基等の単環ヘテロ環が挙げられ、更に、これらの単環ヘテロ環基はベンゼン環と縮合環を形成していてもよく、このような縮合環としては例えばインドリル基、インダゾリル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、イソインドリル基、イソキノリル基、クロメニル基、キノリル基、キナゾリニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンズオキサジアゾリル基、フタラジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基等が挙げられる。これらの縮合環のピリド[2, 3-d]ピリミジン環の4位への結合手はヘテロ環上の炭素原子、窒素原子、或いはベンゼン環上の炭素原子のいずれから出てもよい。好ましくは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ビリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基であり、更に好ましくは、チエニル基、チアゾリル基、ビリジル基である。

R⁵ がシクロアルキル基、ナフチル基やヘテロ環基である場合の置換されていてもよい置換基の数は1個に限定されるものではなく、好ましくは1乃至3個である。

本発明化合物は塩を形成する場合がある。本発明には化合物(I)とりわけ化

合物(Ⅱ)及び(Ⅲ)の製薬学的に許容される塩も含まれ、かかる塩としては塩酸、臭化水素酸、よう化水素酸、硫酸、硝酸、りん酸等の無機酸、ぎ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、しゅう酸、マロン酸、こはく酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、くえん酸、りんご酸、酒石酸、炭酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などの有機酸との酸付加塩などが挙げられる。

本発明化合物には、共役二重結合を有する環状尿素又はチオ尿素の存在に基づく互変異性体が存在する。また置換基の種類によっては、不斉炭素の存在に基づく光学異性体、シクロ環、ヒドロキシイミノ基や低級アルコキシイミノ基の存在に基づく異性体が存在する場合がある。本発明にはこれら異性体の分離されたものあるいはその混合物の全てが含まれる。

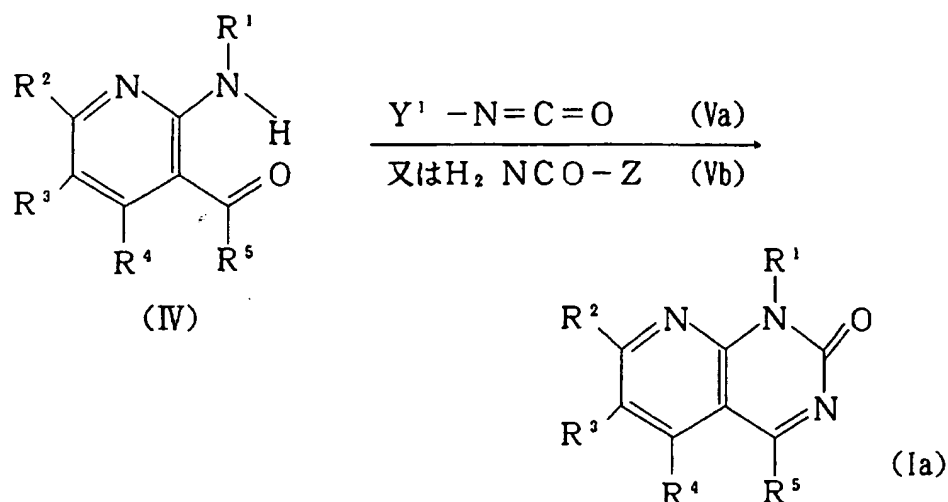
また、本発明化合物は、その理化学的性質あるいは製造条件によって、水和物、エタノール等との溶媒和物、あるいは結晶多形をなす種々の結晶形を有する物質として単離されることが考えられる。本発明にはこれら水和物、エタノール等との溶媒和物、及び種々の結晶形の物質の全てが包含される。

(製造法)

本発明化合物及びその塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法について説明する。

なお、その合成の際原料化合物又は本発明化合物の官能基を適当な保護基で保護して反応に供することもできる。このような保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版記載の保護基を挙げることができ、反応条件に応じて適宜用いることができる。また、アルデヒドはアセタールとして反応させた後、アルデヒド基に戻すことができる。

第一製法（環化）



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前記の通りである。 Y^1 及び Z は本反応に有利な脱離基を示す。）

本発明化合物中 X がオキシ基である化合物（Ia）は 2-アミノピリジルケトン誘導体（IV）に、一般式（Va）又は（Vb）で示されるイソシアナート又はカルバメート誘導体を反応させ環化することにより製造できる。

Y^1 が示す脱離基としてはクロルスルホニル基等のハロゲノスルホニル基やトリメチルシリル基等のトリ置換シリル基等が挙げられる。

Z が示す脱離基としてはメトキシ基、エトキシ基等のアルコキシ基やフェノキシ基等が挙げられる。

イソシアナートを用いる反応はジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等の反応に不活性な溶媒中、 $-78^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ の冷却下、冷却下乃至室温下、室温下又は場合によっては室温乃至加熱下に行われる。

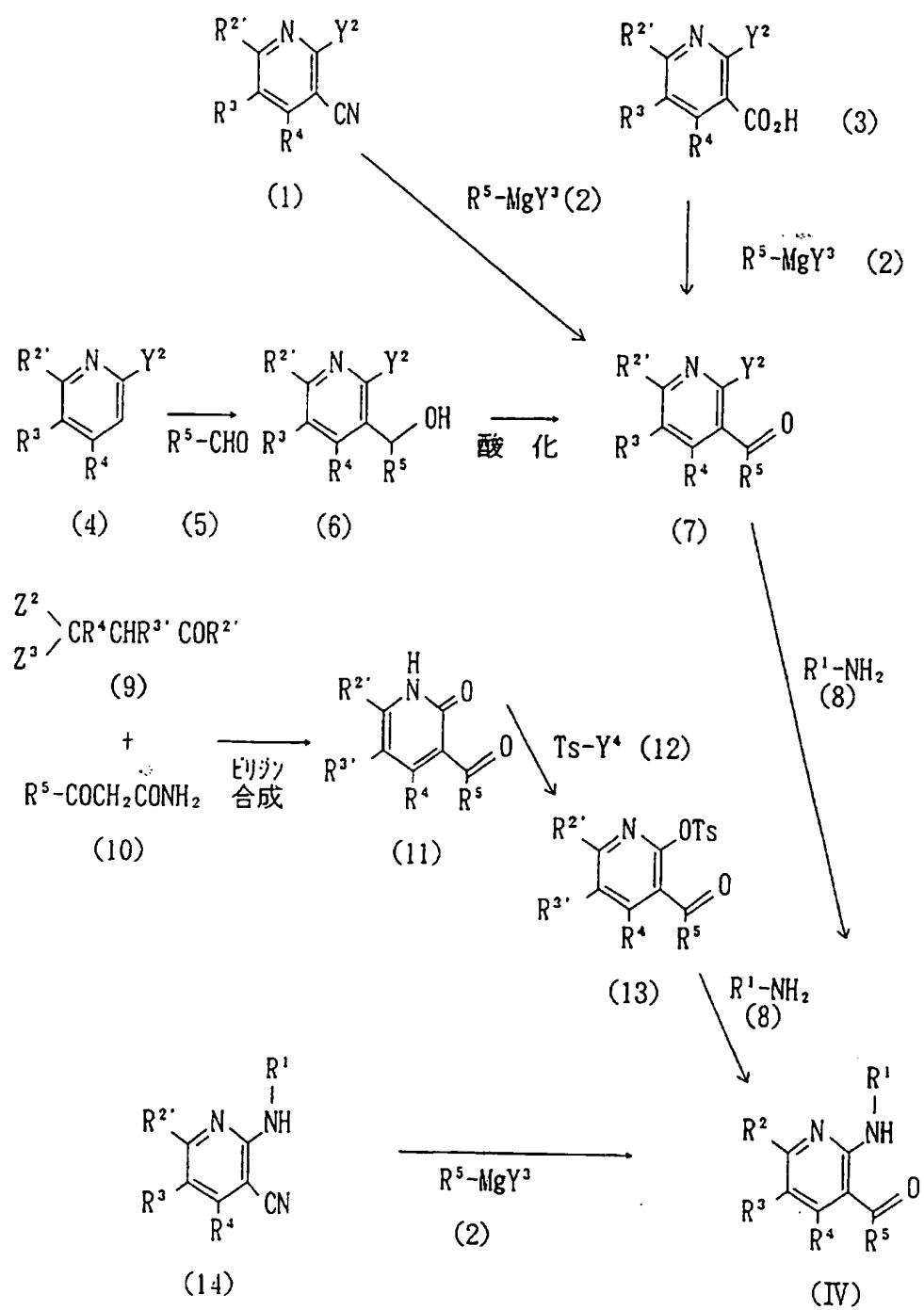
反応に際しては、化合物（IV）とイソシアナート（IVa）とを等モル若しくは一方を過剰に用い、適宜にトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルモルホリン、 N 、 N -ジメチルアニリン、ピリジン、4-（ N 、 N -ジメチルアミノ）ピリジン、ピコリン、ルチジン等の塩基の存在下に反応させるの

が、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

イソシアナート (V a) の代わりに一般式 (V b) で示されるカルバメート誘導体を用いる場合には、塩化亜鉛、塩化スズ、四塩化チタン、三沸化ホウ素・エチルエーテル等のルイス酸存在下で反応を行うのが有利である。

なお、6 位にハロゲン原子を有する化合物は、本方法の副生物として得られる場合がある。

上記の原料化合物 (IV) は、下記反応式で示される参考例記載の製法あるいはそれに準じて合成することにより容易に入手できる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前記の意味を有し、他の記号は以下の意味を表わす。

$R^{2'}$: 保護されていてもよい R^2 と同一の基、

$R^{3'}$: ハロゲン原子以外の R^3 と同一の基、

Y^2 、 Y^3 及び Y^4 : 同一又は異って、ハロゲン原子、

Z^2 及び Z^3 : ピリジン合成の反応に有利な脱離基、

Ts : p-トルエンスルホニル基。)

すなわち、原料化合物 (IV) は、3-アシル-2-ハロピリジン誘導体 (7) を原料とするときは、これに R^1 が置換したアミン (8) を反応させる後記のN-アルキル化の常法を適用し、次いで必要により保護基を除去して製造することができる。保護基を除去しないで第一製法に適用することも可能である。また、原料化合物 (IV) は、3-アシル-2-(p-トルエンスルホニルオキシ)ピリジン誘導体 (13) を原料とするときは、これに R^1 が置換したアミン (8) を前記と同様に反応させるN-アルキル化(後記参照)によって製造することもできる。さらに、化合物 (IV) は、(14)の2-置換アミノピリジンカルボニトリルを原料とするときは、原料化合物 (14) と R^5 のハライドから誘導されるグリニャール試薬 (2) を反応させるニトリルからのケトン類の合成法の一般法を適用することによって製造できる。

なお、中間体 (7) は、対応するニトリル (1) 又はカルボン酸 (3) を原料として上記のグリニャール試薬 (2) を反応させる方法を適用するか、あるいは3位の反応性が高い2-ハロピリジン誘導体 (4) に R^5 のアルデヒド (5) を反応させて得られる2-ハロー-3-置換ヒドロキシメチルピリジン誘導体 (6) を常法によって酸化することにより製造できる。

また、中間体 (13) は1, 1-ジエトキシペンタノンなどのケトン類 (9) とアシル酢酸アミド (10) と反応させて得られる2-オキソピリジルケトン (11) にトシルハライド (12) を反応させることにより合成できる。

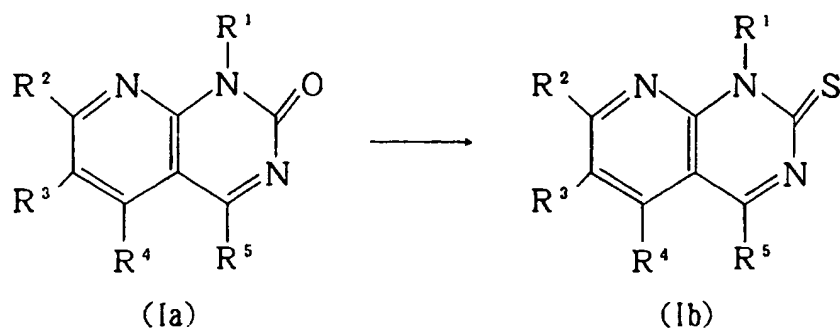
これらの原料化合物の製法は目的とする化合物の R^2 、 R^3 、 R^4 などの置換基の相違により適宜適切な方法を選択すればよい。また、適宜の段階でニトロ化

するなど、置換基を導入してもよい。

第二製法（置換基相互変換法）

本発明化合物は、他の置換基を有する本発明化合物より誘導して製造することができる。この置換基相互変換法はその常法が適用できる。以下その代表的な方法を例示する。

（a）硫化

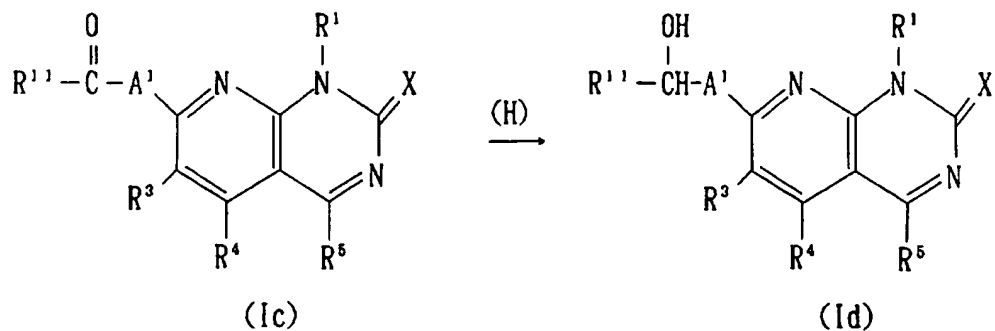


（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前記の通りである。）

本発明化合物中、 X が硫黄原子である化合物（ Ib ）は、 X が酸素原子である本発明化合物（ Ia ）と五硫化リン又はLawesson試薬等との反応により得られる。

本反応は、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、塩化メチレン等の反応に関与しない有機溶媒中、化合物（ Ia ）と五硫化リン又はLawesson試薬とを等モル又は一方を過剰量用い、室温下、場合によっては加熱下で行うことができる。

（b）還元

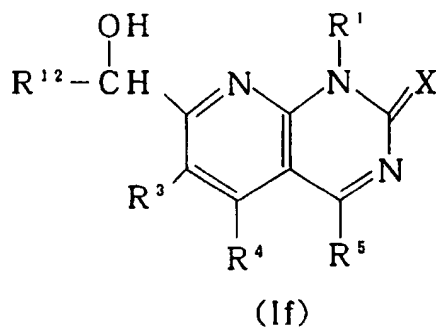
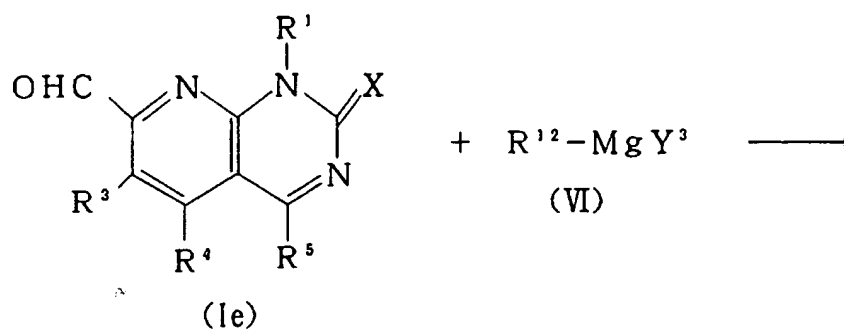


(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び X は前記の意味を有し、 R^{11} は水素原子又は C_{1-5} アルキル基を、 A^1 は単結合又は C_{1-5} アルキレン基を意味する)

ヒドロキシ低級アルキル化合物 (I d) は対応するカルボニル化合物 (I c) を還元することにより製造される。

還元はカルボニル化合物からアルコール化合物を合成する還元の常法を適用して行なわれる。還元はエタノールなどのプロトン溶媒中水素化ホウ素ナトリウムを用いるか、エーテル、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒中水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素化物で通常冷却下に処理して行うのが有利である。

(c) C-アルキル化



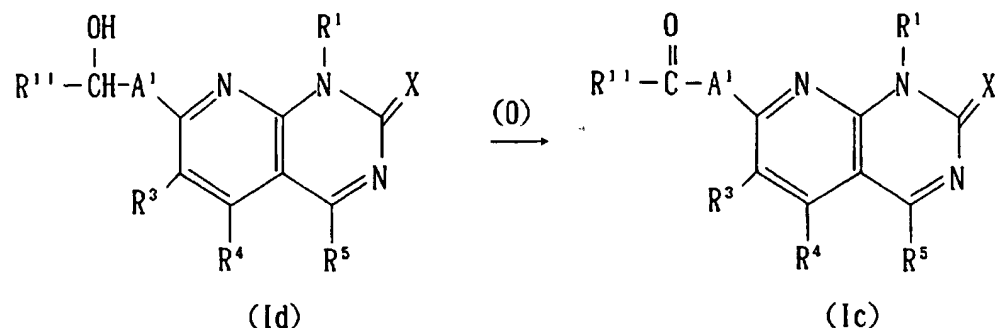
(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 及び Y^3 は前記の意味を有し、 R^{12} は C_{1-5} アルキル基を意味する)

2-(1-ヒドロキシ低級アルキル)置換化合物 (I f) は対応するアルデヒドに低級アルキルハライドとマグネシウムとから誘導されるグリニヤール試薬 (VI) を反応させる常法により製造できる。

反応はテトラヒドロフラン、エーテルなどの不活性溶媒中、通常冷却下に処理

して行うのが有利である。

(d) 酸化



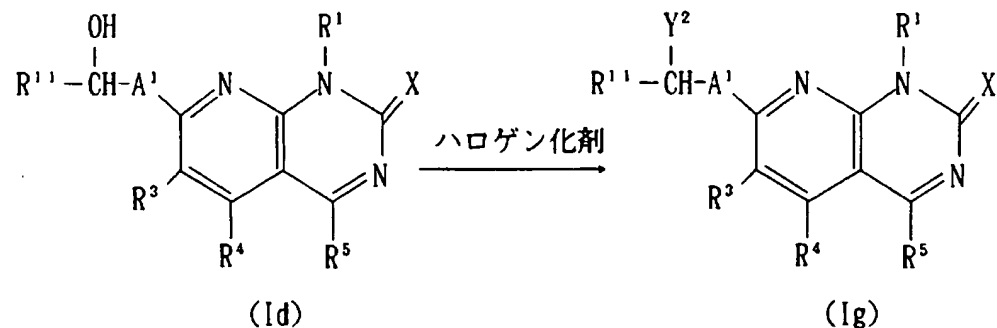
(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 R^{11} 及び A^1 は前記の意味を有する)

(b) 製法とは逆にヒドロキシル化合物(I d)を酸化すれば対応するカルボニル化合物(I c)とすることができる。

酸化はヒドロキシル化合物を酸化してカルボニル化合物を製造する常法が適用され、通常ベンゼン、トルエンなどの不活性溶媒中酸化剤と共に加熱還流して行なわれる。酸化剤としては二酸化マンガン、塩化クロム酸ピリジニウムなどが有利に用いられる。

(e) ハロゲン化

i) 側鎖のハロゲン化(I)



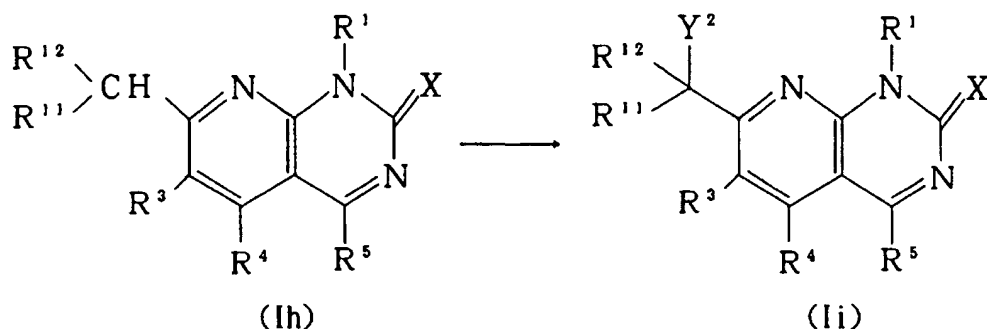
(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 R^{11} 、 Y^2 及び A^1 は前記の意味を有する)

ハロゲン低級アルキル化合物(I g)は、対応するヒドロキシル化合物(I d)

を常法により適当なハロゲン化剤で処理して製造される。

反応はベンゼン、四塩化炭素などの反応に不活性な溶媒中、または無溶媒下、塩化チオニル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、塩酸、臭化水素酸などのハロゲン化剤を用い、加熱還流して行うのが有利である。

ii) 側鎖のハロゲン化 (2)



(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 R^{11} 、 R^{12} 及び Y^2 は前記の意味を有する)

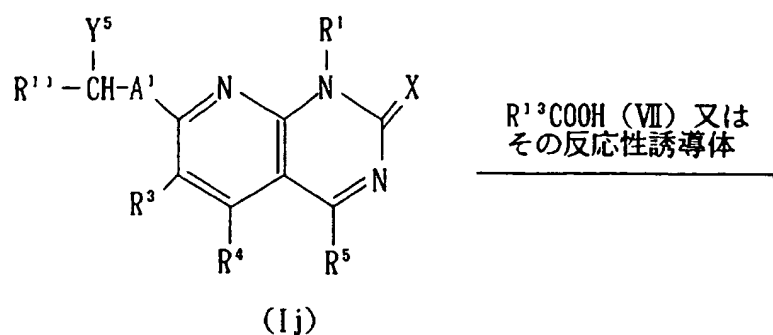
ハロゲン低級アルキル化合物 (I i) は、対応するアルキル化合物 (I h) を適当なハロゲン化剤で処理することによっても製造可能である。

反応は四塩化炭素などの反応に不活性な溶媒中、塩素ガス、臭素、N-ブロモこはく酸イミドなどのハロゲン化剤を用い、必要により2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル、過酸化ベンゾイルなどの触媒の存在下、加熱還流して行なうのが有利である。またN-ブロモこはく酸イミドを用いる反応は、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル、過酸化ベンゾイル等の触媒の存在下に光照射しても行なうことができる。

iii) 環のハロゲン化

環のハロゲン化は原料化合物の段階で行うのが有利である。オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、臭素などを適用する参考例記載の方法が有利に用いられる。

(f) アシル化



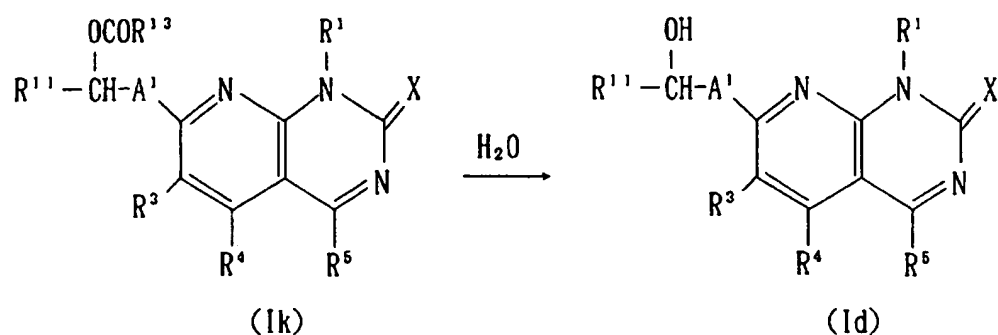
(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 R^{11} 及び A^1 は前記の意味を有し、 Y^5 はハロゲン原子又はヒドロキシル基を、 R^{13} は C_{1-5} アルキル基を意味する)

低級アルカノイルオキシ低級アルキル化合物 (Ik) は対応するカルボン酸 (VII) 又はエステル、酸無水物などのその反応性誘導体と対応するヒドロキシル化合物又はハライド (Ij) とを反応させるエステル化により容易に合成できる。この反応においてもエステル化の常法を適用できる。

なお、低級アルカノイルチオ低級アルキル化合物も同様のエステル化により容易に製造できる。

また低級アルカノイルオキシ低級アルキル化合物は、対応するハロゲノ低級アルキル化合物に対応するカルボン酸のアルカリ金属塩を反応させる方法でも同様に得ることができる。

(g) ケン化



(式中、R¹、R³、R⁴、R⁵、X、R¹¹、R¹³及びA¹は前記の意味を有する)

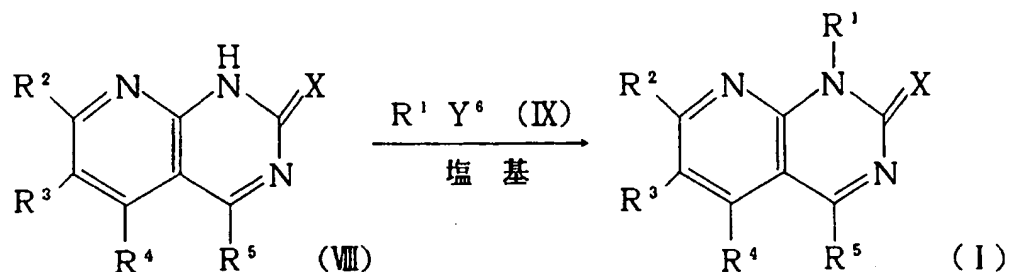
(f) 製法とは逆に、エステル化合物(Ik)を原料として対応するヒドロキシル化合物(Id)を合成することもできる。水酸化ナトリウムなどの塩基で処理する常法で製造可能である。

(h) オキシム化

ヒドロキシイミノ基または低級アルコキシイミノ基を有する本発明化合物は、対応するアルデヒドまたはケトン化合物を原料とするときは、該アルデヒドまたはケトン化合物にヒドロキシルアミンまたは低級アルコシアミンと反応させることにより製造できる。

反応は常法によって行うことができ、メタノール、エタノール等の反応に不活性な有機溶媒中アルデヒドまたはケトン化合物に、必要により炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどの塩基の存在下、反応対応量またはやや過剰量のヒドロキシルアミンまたは低級アルコシアミンあるいはそれらの塩を冷却下、室温下、あるいは還流温度下に作用させることによって行われる。

第三製法 (N-アルキル化)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前記の通りである。 Y^6 は本反応に有利な脱離基を示す。)

本製法は化合物(VIII)と化合物(IX)とを反応させることにより本発明化合物(I)を製造する方法である。

Y^6 が示す脱離基としては、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基やベンゼンスルホニルオキシ基、トルエン(特にp-トルエン)スルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基等の有機スルホン酸残基等が挙げられる。

本発明は、ベンゼン、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の反応に関与しない有機溶媒中、化合物(VIII)と化合物(IX)とを等モル若しくは一方を過剰量として用いて塩基の存在下、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ の冷却下、室温下、場合によっては加熱下で行うことができる。用いる塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、tert-ブトキシカリウム、ナトリウムメトキシド等が挙げられる。また、本反応は、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒中、ナトリウムアルコラート、カリウムアルコラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用いて行うこともできる。

なお、原料化合物(VIII)は1位のアルカリ金属置換体として塩基を用いずに反応させることもできる。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的な性質の差を利用して常法により単離できる。例えば、ラセミ化合物は一般的なラセミ分割法により[例えば、一般的な光学活性酸(酒石酸等)とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等]立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマーの混合

物は常法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。

また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

産業上の利用可能性

一般式（I）で示される本発明化合物又はその製薬学的に許容される塩は、医薬活性、殊に、IV型PDEに対する阻害活性に優れており、また、その活性はIV型PDEに選択的である。

従って、本発明化合物は、IV型PDEが関与する種々の疾患の予防あるいは治療に用いることができる。かかる疾患としては以下のものが挙げられる。

- ・呼吸器疾患〔例えば、気管支喘息（アトピー性喘息を含む）、慢性気管支炎、肺炎性疾患、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）等〕、
- ・炎症性疾患〔例えば、アトピー性皮膚炎、結膜炎、じんま疹、後天性免疫不全症候群（AIDS）、ケロイド形成、鼻炎、紅彩毛様体炎、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、消化管潰瘍、食道炎、筋炎、脳炎（重症筋無力症、多発性硬化症、神経炎）、肝炎、癒こん組織形成、腎炎（増殖性腎炎を含む）、腹膜炎、胸膜炎、強膜炎、強皮症、熱傷等〕、
- ・全身あるいは局所の関節疾患（例えば、変形性膝関節症、通風性関節炎、慢性関節リウマチ、悪性リウマチ、乾癬性関節炎等）、
- ・増殖性疾患〔例えば、悪性腫瘍、白血病、増殖性皮膚疾患（角化症及び種々の型の皮膚炎）、結合組織疾患等〕、
- ・神経機能異常に関連する疾患（例えば、アルツハイマー型病及びパーキンソン病等の神経変性疾患に関連する学習・記憶及び認識障害、多発性側索硬化症、老年性痴呆症、筋萎縮性側索硬化症、急性脱髄性神経炎、筋ジストロフィー等）、
- ・精神機能異常に伴う疾患（例えば、躁鬱病、分裂症、不安症、パニック等）、
- ・臓器移植等に伴う炎症（例えば、再還流障害、対宿主性移植片反応等）、
- ・神経若しくは細胞の保護を必要とする疾患〔例えば、心拍動停止、脊髄損傷、間欠性跛行、虚血性疾患（例えば、狭心症、心筋梗塞、脳卒中、頭部外傷等）

等]、

- ・排尿に關与する疾患（例えば、尿崩症、尿道炎、尿失禁、膀胱炎、過敏性膀胱、神經因性膀胱、尿毒症、尿細管障害、頻尿、尿閉等）、

- ・糖尿病をはじめとする内分泌疾患（例えば、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神經症、アミロイドーシス、膵炎、甲状腺炎、肥満、前立腺肥大等）、

- ・腫瘍壊死因子（TNF）及び他のサイトカイン（IL-1、IL-6等）の關与する疾患（例えば、乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群、腎炎、肝炎、感染（細菌及びウイルス）、循環不全〔（心不全、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中）等]、

- ・自己免疫疾患（例えば、全身性エリテマトーデス、萎縮性胃炎、甲状腺疾患、糸球体腎炎、精巢炎、副腎疾患、溶血性貧血、卵巣炎等）、

- ・循環器疾患（例えば、高血圧、狭心症、心不全、心筋炎、心外膜炎、心内膜炎、心弁膜炎等）、

- ・血管・血液系の疾患（例えば、血管炎、動脈瘤、血管内膜症、血栓炎、肉芽腫症、脳血管炎、動脈硬化、血管周囲炎、白血球減少症、血小板減少症、サルコイドーシス等）、

- ・免疫アレルギー反応が關与する疾患（例えば、接触性皮膚炎、血清症、薬剤アレルギー、Goodpasture症候群、リンパ腫、リウマチ熱、AIDS、アナフィラキシーショック等）、

- ・その他疾患〔緑内障、痙性麻痺、インポテンス、疼痛を伴う疾患（例えば、打撲、頭痛等）、頸肩腕症候群、腎症、腎不全、肝不全、肥満]、

特に本發明化合物（I）は、呼吸器疾患〔例えば、気管支喘息（アトピー性喘息を含む）、慢性気管支炎、肺炎性疾患、ARDS等]、

炎症性疾患〔例えば、アトピー性皮膚炎、結膜炎、じんま疹、AIDS、ケロイド形成、鼻炎、紅彩毛様体炎、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、消化管潰瘍、食道炎、筋炎、脳炎（重症筋無力症、多発性硬化症、神經炎）、肝炎、癥こん組織形成、腎炎（増殖性腎炎を含む）、腹膜炎、

胸膜炎、強膜炎、強皮症、熱傷等]、

腫瘍壊死因子 (TNF) 及び他のサイトカイン (IL-1、IL-6 等) の関与する疾患 [例えば、乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群、腎炎、肝炎、感染 (細菌及びウイルス)、循環不全 (心不全、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中) 等] の予防または治療剤として有用である。

特に本発明化合物は気管支喘息などの呼吸器疾患の優れた予防・治療剤として有用である。

また、本発明化合物は従来のホスホジエステラーゼ阻害剤に比べて催吐作用が極めて弱く、全身投与が必要とされる疾患の治療または予防において特に有用である。

本発明化合物のIV型並びにI、II、III及びV型ホスホジエステラーゼ阻害活性は、以下の試験により確認された。

ホスホジエステラーゼ阻害活性測定試験 (in vitro)

(1) IV型ホスホジエステラーゼ阻害活性測定法

IV型ホスホジエステラーゼを抑制する本発明化合物の能力を評価するために以下のアッセイを用いた。

1) 健常人のヘパリン処理済末梢血 500 ml にデキストラン (3%) 生理食塩水 200 ml を添加、37°C 40 分間インキュベートして赤血球を沈澱させた。赤血球沈澱後の上清を回収し、1 回遠心後、沈澱を緩衝液 A (140 mM NaCl, 5 mM KCl, 5 mM グルコース, 10 mM hepes, pH=7.4) に浮遊させ、密度勾配遠心分離用液 (フィコール液) に重層、450 G、40 分間室温で遠心し、単核球分画と顆粒球分画とを分離した。顆粒球分画を緩衝液 B (140 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 5 mM グルコース, 10 mM hepes, pH=7.4) で 1 回洗浄後、各種蛋白分解酵素阻害薬 (50 μM phenyl-methyl-sulfonyl-fluoride, 5 μM pepstatin A, 40 μM leupeptin, 20 μM aprotinin, 2 mM benzamidi

ne)を含む緩衝液C (20mM Bis-Tris, 5mM ジチオエリスリトール, 2mM EGTA, 50mM酢酸ナトリウム, pH=6.5)に懸濁後、ポリトロン及び超音波破碎機で細胞を破壊し、超遠心(4℃, 100,000G, 60分間)することにより可溶性分画を得た。

2) 緩衝液Cで平衡化された1.6×10cm Qセファロースカラムに、得られた可溶性分画を充填した。次いで該カラムを緩衝液C 300mlで洗浄し、未結合蛋白を除去した。0.05~1.25M酢酸ナトリウムの線形勾配液を含有する緩衝液C 200mlを用いてホスホジエステラーゼを溶離し、5.0ml分画40本を回収した。各分画をcAMP及びcGMP代謝ホスホジエステラーゼ活性について検査した。各分画中cGMPではなくcAMPの代謝活性を有し、かつ、10μMロリプラム (rolipram: IV型ホスホジエステラーゼ選択的阻害剤)により代謝活性を消失した分画を集め、IV型ホスホジエステラーゼ阻害活性を検査するための貯蔵溶液として使用した。

3) 試験化合物は所望の濃度を40mM トリス-HCl (pH8.0)、5mM MgCl₂、4mM 2-メルカプトエタノール、0.3μMシロスタミド (cilostamide: III型ホスホジエステラーゼ選択的阻害薬)、1μM cAMP, 10nM ³H-cAMP及びIV型ホスホジエステラーゼ貯蔵溶液の含有している反応混合物中で30℃10分間反応させた。反応液を90℃1分間ボイルした後、氷冷し、さらに1ユニットの5'-ヌクレオチダーゼを加え30℃10分間反応させ、メタノール1mlを加え反応を停止させた。反応液はDowex 1×8 カラムを通し未分解物を吸着させた後、放射活性を測定した。

4) IC₅₀はIV型ホスホジエステラーゼの代謝活性を50%阻害する試験化合物濃度として、各化合物について算出した。

実験結果: 本発明化合物のIV型PDEに対する阻害活性測定の結果を、米国特許に具体的に開示された化合物あるいは別途合成した類似の比較化合物の結果と共に、表1及び表2に示す。

表 1

化合物	IV型PDE阻害活性 IC ₅₀ (nM)	化合物	IV型PDE阻害活性 IC ₅₀ (nM)
実施例 19	8.08	実施例 36	0.93
実施例 22	7.80	実施例 37	4.75
実施例 33	6.19	実施例 40	5.79
実施例 34	1.47	実施例 41	0.85

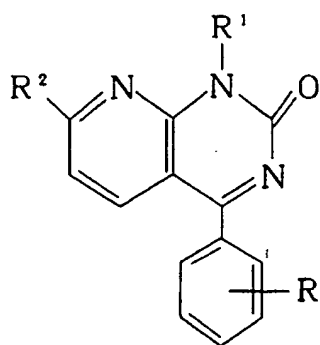


表 2

被 験 化 合 物				IV型PDE 阻害活性
	R ¹	R ²	R	IC ₅₀ (nM)
実施例 1	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	m-Cl	0.81
実施例 2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	m-Br	1.15
実施例 3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	m-Cl	2.32
実施例 4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	m-Br	1.45
実施例 5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	m-CH ₃	3.50
実施例 6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	m-CH ₃	3.70
比較化合物 1	-CH ₂ CH ₃	-H	o-Cl	2842
比較化合物 2	-CH(CH ₃) ₂	-H	p-Cl	>3000
比較化合物 3	-CH ₂ CH ₃	-H	p-Cl	>3000
比較化合物 4	-CH(CH ₃) ₂	-H	m, p-diCl	>3000
比較化合物 5	-CH ₂ CH ₃	-H	m, p-diCl	>3000
比較化合物 6	-CH(CH ₃) ₂	-H	m-Cl	803
比較化合物 7	-CH ₂ CH ₃	-H	m-Cl	308
比較化合物 8	-CH ₂ CH ₃	-H	m-CH ₃	612

比較化合物 1 : 4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - エチルピリド [2 , 3 - d]

ピリミジン - 2 (1 H) - オン

mp. 134 - 135°C (AcOEt - hexane)

比較化合物 2 : 前記米国特許実施例 5 f の化合物

比較化合物 3 : 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - エチルピリド [2 , 3 - d]

ピリミジン - 2 (1 H) - オン

mp. 221 - 222°C (AcOEt - hexane)

比較化合物 4 : 前記米国特許実施例 5 e の化合物

比較化合物 5 : 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - エチルピリド [2 , 3

- d] ピリミジン - 2 (1 H) - オン

mp. 236 - 239°C (AcOEt - i Pr₂O)

比較化合物 6 : 4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - イソプロピルピリド [2 , 3

- d] ピリミジン - 2 (1 H) - オン

mp. 169 - 171°C (AcOEt - i Pr₂O)

比較化合物 7 : 4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - エチルピリド [2 , 3 - d]

ピリミジン - 2 (1 H) - オン

mp. 154 - 156°C (AcOEt - hexane)

比較化合物 8 : 4 - (3 - メチルフェニル) - 1 - エチルピリド [2 , 3 - d]

ピリミジン - 2 (1 H) - オン

mp. 148 - 149°C (AcOEt - hexane)

上記の実験結果から明らかなように、本発明化合物は顕著な IV 型 PDE に対する阻害活性を有する。

特に、4 - 置換フェニル - 1 - 置換ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 (1 H) - オンのタイプの化合物において、該 4 位のフェニル基の置換基がオルト位あるいはパラ位に有する化合物は IV 型 PDE 阻害活性は極めて低い。パラ位とメタ位にジ置換した化合物も同様である。これに対し、メタ位のみに置換基を有する化合物 (比較化合物) は、オルト、パラあるいはジ置換体よりも 1 オーダー活性が上昇している。更に、4 位フェニル基のメタ位に置換基を有し、かつ 7 位に

低級アルキル基をも導入した本発明化合物は、そのメタ位のみには置換基を有する比較化合物よりも、IV型PDE阻害活性が顕著に優れている。

従って、4-置換フェニル-1-置換ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オンのタイプの化合物のIV型PDE阻害活性においては、その4位フェニル基のメタ位のみには置換基を有し、かつその7位に低級アルキル系の置換基を有する本発明化合物、特に上記表2中の化合物、[本発明化合物(II)に包含される]は、米国特許に具体的に記載された化合物の潜在効果を比較してみても、顕著に優れていると認められる。

(2) 各種ホスホジエステラーゼアイソザイムに対する阻害活性測定法

[A] 本発明化合物のIV型ホスホジエステラーゼに対する選択性を評価するために、以下の方法によりI型、II型、III型及びV型ホスホジエステラーゼを精製した。

1) 各種ホスホジエステラーゼ(I, II, III型)アイソザイムを含有する溶液は、以下の通りラット心筋細胞より精製した。ウィスターラットをエーテル麻酔下に開胸し心臓を摘出した。ヘパリン(1 unit/ml)を含む生理食塩水を還流し血液を除いた後、はさみで細かく粉砕した。これを各種蛋白質分解酵素阻害剤(50 μ M phenyl-methyl-sulfonyl-fluoride, 5 μ M pepstatin A, 40 μ M leupeptin, 20 μ M aprotinin, 2mM benzamidine)を含む緩衝液A(20mM Bis-Tris, 5mM ジチオエリスリトール, 2mM EGTA, 50mM 酢酸ナトリウム, pH=6.5)に懸濁後、ポリトロン及び超音波破碎機により細胞を破壊し、超遠心(4°C, 100,000G, 60分間)することにより可溶性分画を得た。

2) 得られた可溶性分画から、各種ホスホジエステラーゼアイソザイムを含有する溶液を、以下のとおり調整した。緩衝液Aで平衡化された1.6×10.0cm Qセファロースカラムに、得られた可溶性分画を充填した。次いで該カラムを緩衝液A 300mlで洗浄し、未結合蛋白を除去した。0.05~1.25M酢酸ナトリウムの線形濃度勾配液を含有する緩衝液A 200mlを用いてホスホジエステ

ラーゼを溶離し、種々の濃度の酢酸ナトリウムを含有する5.0 ml分画を約40本回収した。各分画をcAMP及びcGMP代謝ホスホジエステラーゼ活性について検査した。各分画中cAMPのみに対し代謝活性を有し、かつ、0.1 μ Mシロスタミド(cilostamide: III型ホスホジエステラーゼ選択的阻害剤)により代謝活性を消失した分画をIII型ホスホジエステラーゼとした。また、2 μ M cGMPの添加によりcAMP代謝活性が増強する分画をII型ホスホジエステラーゼとした。更に、cGMPの添加によりcAMP代謝活性が変化せず、かつ、2 mM CaCl_2 の添加によりcAMP代謝活性が増強する分画をI型ホスホジエステラーゼとした。これらを別個に回収し、選択性を検査するための各種ホスホジエステラーゼ(I型、II型、III型)貯蔵溶液として使用した。

3) V型ホスホジエステラーゼを含有する溶液は以下のように健常人の末梢血より調整した。ヘパリン処理済末梢血500 mlにデキストラン(3%)生理食塩水200 mlを添加して、次いで37°C40分間インキュベートして赤血球を沈殿させた。赤血球沈殿後の上清を回収し、1回遠心後、沈殿を緩衝液B(140 mM NaCl, 5 mM KCl, 5 mMグルコース, 10 mM hepes, pH=7.4)に浮遊させ、密度勾配遠心分離用液(フィコール液)に重層、450 G、40分間室温で遠心し、単核球分画と顆粒球分画とを分離した。顆粒球分画を緩衝液C(140 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 5 mM グルコース, 10 mM hepes, pH=7.4)で一回洗浄後、各種蛋白質分解酵素阻害剤(40 μ M leupeptin, 5 μ M pepstatin A, 20 μ M aprotinin, 50 μ M phenyl-methyl-sulfonyl-fluoride, 2 mM benzamidin)を含む緩衝液D(20 mM Bis-Tris, 5 mM ジチオエリスリトール, 2 mM EGTA, 50 mM 酢酸ナトリウム, pH=6.5)に懸濁後、ポリトロン及び超音波破碎機により細胞を破壊し、超遠心(4°C, 100,000 G, 60分間)することにより可溶性分画を得た。

4) 緩衝液Dで平衡化された1.6 \times 10 cm Qセファローズカラムに得られた可溶性分画を充填した。次いで該カラムを緩衝液D 120 mlで洗浄し、未結合

蛋白を除去した。0.05～1.25 M酢酸ナトリウムの線形勾配液を含有する緩衝液D 300 mlを用いてホスホジエステラーゼを溶離し、5.0 ml分画を回収した。各分画をc AMP及びc GMPに対する代謝ホスホジエステラーゼ活性について検査した。各分画中c GMPに対してのみ代謝活性を有する分画を集め、V型ホスホジエステラーゼ貯蔵溶液として使用した。

[B] 以上のように得られた各種ホスホジエステラーゼアイソザイムの貯蔵溶液を用いて阻害活性を測定した。

1) 試験化合物は所望の濃度を40 mM トリス-HCl (pH 8.0)、5 mM $MgCl_2$, 4 mM 2-メルカプトエタノール、10 μ M ロリプラム (rolipram: IV型ホスホジエステラーゼ選択的阻害薬)、1 μ M c AMP, 10 nM 3H -c AMP (V型ホスホジエステラーゼの場合は、1 μ M c AMP, 10 nM 3H -c AMPをそれぞれ1 μ M c GMP、100 nM 3H -c GMPに置き換える。) 及び各種アイソザイム貯蔵溶液の含有している反応混合液中で30℃10分間反応させた。反応液、混合液を90℃で1分間ボイルした後、氷冷し、更に1ユニットの5'-ヌクレオチダーゼを加えて30℃10分間反応させ、メタノール1 mlを加え反応を停止させた。反応液はDowex 1×8 カラムを通し、未代謝c AMP又はc GMPを吸着させた後、溶出液の放射活性を液体シンチレーションカウンタを用いて測定した。

2) IC_{50} は各種アイソザイムのそれぞれの代謝活性を50%阻害する試験化合物濃度として各化合物について算出し、阻害活性(IC_{50})の選択性を評価した。

実験結果: 上記測定法の結果、本発明化合物の多くは他のPDEに対してのIV型PDEの選択的阻害活性に優れていることが確認された。例えば実施例1, 3, 4, 19及び34の化合物はIV型PDEに対する阻害活性の他のPDEに対しての選択性が1000倍以上良いことが確認された。

(3) 抗原誘発気道内炎症細胞浸潤抑制作用

1) 卵白アルブミン(5 μ g) および水酸化アルミニウムゲル(100 mg)の腹腔内処置(1週間隔で3回)により能動感作したハートレー系雄性モルモットを用いた。気道炎症はH₁-ヒスタミン拮抗薬、ピリラミン(2 mg/kg)

静脈内処置下に0.5%卵白アルブミンを30分間吸入暴露することにより惹起した。

2) 試験化合物は0.5%メチルセルロース精製水に懸濁して卵白アルブミン暴露の30分前あるいは3時間後に経口投与した。また、対照群においては溶媒(0.5%メチルセルロース精製水、3ml/kg)を同様に投与した。卵白アルブミン暴露から24時間後、ウレタン(2g/kg、静脈内投与)麻酔下に腹部大動脈より放血致死させ、生理食塩水(10ml×3回)により肺胞洗浄を実施した。

3) 肺胞洗浄液中の総白血球数は血球計算装置(Celltac-α、日本光電)を用いて計数した。また、各白血球細胞比(好酸球、単球、リンパ球および好中球)はスライドガラスに塗沫した肺胞洗浄液中白血球をディフクイック(ミドリ十字)で染色し検鏡により求め、下記の式より各白血球細胞の気道内浸潤数を算出した。

[各白血球細胞数(好酸球、単球、リンパ球および好中球)]

= [総白血球数] × [各白血球細胞比(好酸球、単球、リンパ球および好中球)]

4) 試験化合物の各用量の対照群に対する総浸潤白血球数抑制率よりED₅₀値を算出した。また、各白血球細胞数(好酸球、単球、リンパ球および好中球)に対する抑制作用はダネット検定による有意差(p<0.05)で判断した。

実験結果：上記測定法の結果、本発明化合物は気道内炎症細胞抑制作用に優れていることが確認され、優れた気管支喘息剤となりうるものと期待される。

本発明化合物又はその塩の一種又は二種以上を有効成分として含有する製剤は、通常の製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他添加剤を用いて調製される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤、吸入剤あるいは膀胱内注入等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当たり0.001mg/kg乃至100mg/kg程度であり、これを一回で、あるいは2～4回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、

通常成人1回当たり、 0.001 mg/kg 乃至 10 mg/kg の範囲で1日に1回乃至複数回投与される。また、吸入の場合は通常成人1回当たり、 0.0001 mg/kg 乃至 1 mg/kg の範囲で1日1回乃至複数回投与され、塗布の場合は 0.0001 mg/kg 乃至 1 mg/kg の範囲で1日1回乃至複数回投与される。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固定組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣、又は胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合また

は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき、本発明をさらに詳細に説明する。本発明は実施例の記載のみに限定されるべきでないことは勿論である。

本発明原料化合物には新規な化合物も含まれている。原料化合物の製法については参考例に示す。

参考例 1

3-シアノ-6-エチル-2(1H)-ピリドン(36.2 g, 0.24 mol)及びオキシ塩化リン(250 ml)の混合物を2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣にトルエンを加え減圧濃縮した。残渣をクロロホルムで希釈し、1N-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し2-クロロ-3-シアノ-6-エチルピリジン(19.6 g, 49%)を油状物として得た。

参考例 2

3-ブromクロロベンゼン(22.1 g, 115 mmol)のテトラヒドロフラン(200 ml)溶液にマグネシウム(2.72 g, 112 mmol)を加え、室温下撹拌した。自然に発熱したので、発熱がおさまるまで撹拌した。反応液を-20℃まで冷却し、2-クロロ-3-シアノ-6-エチルピリジン(9.33 g, 56 mmol)を加え、室温下16時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え室温下30分撹拌した後、1N-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、2-クロロ-3-(3-クロロベンゾイル)-6-エチルピリジン(3.48 g, 22%)を淡黄色油状物として得た。

参考例 3

参考例 2 と同様にして以下の化合物を得た。

3 - (3 - ブロモベンゾイル) - 2 - クロロ - 6 - エチルピリジン

参考例 4

3 - ブロモクロロベンゼン (38 g, 200 mmol) のテトラヒドロフラン (400 ml) 溶液にマグネシウム (4.8 g, 200 mmol) を加え室温下攪拌した。自然に発熱したので発熱がおさまるまで攪拌した。反応液を -40℃ に冷却し、2 - クロロ - 6 - メチルニコチン酸 (9.2 g, 53 mmol) を加え室温下一夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、2 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンゾイル) - 6 - メチルピリジン (6.25 g, 44%) を、油状物として得た。

参考例 5

参考例 4 と同様にして以下の化合物を得た。

3 - (3 - ブロモベンゾイル) - 2 - クロロ - 6 - メチルピリジン

参考例 6

2 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンゾイル) - 6 - エチルピリジン (3.4 g, 12 mmol) 及び 70% エチルアミン水溶液 (15 ml) の混合物を封管中 100℃ にて 4 時間攪拌した。室温まで冷却した後、分液ロートに移した。1N - 塩酸を加えて酸性にし、激しく振とうした後、1N - 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした。クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し、3 - (3 - クロロベンゾイル) - 6 - エチル - 2 - エチルアミノピリジン (2.6 g, 76%) を黄色油状物として得た。

参考例 6 と同様にして以下の参考例 7 - 9 の化合物を得た。

参考例 7

3-(3-ブロモベンゾイル)-6-エチル-2-エチルアミノピリジン

参考例 8

3-(3-クロロベンゾイル)-2-エチルアミノ-6-メチルピリジン

参考例 9

3-(3-ブロモベンゾイル)-2-エチルアミノ-6-メチルピリジン

参考例 10

3-ブロモトルエン (35.1 g, 200 mmol) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液にマグネシウム (4.82 g, 200 mmol) を加え、室温下撹拌した。自然に発熱したので発熱がおさまるまで撹拌した。反応液を -40℃ に冷却し、2-クロロ-6-メチルニコチン酸 (11.6 g, 68 mmol) を加え、室温 16 時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、2-クロロ-6-メチル-3-(3-メチルベンゾイル)ピリジン (8.70 g, 52%) を淡黄色油状物として得た。

参考例 11

マグネシウム (1.70 g, 70.0 mmol) のテトラヒドロフラン (200 ml) 懸濁液に、3-ブロモトルエン (12.5 g, 73.1 mmol) を加え、マグネシウム片が消失するまで撹拌した。反応液を -20℃ まで冷却し、2-クロロ-3-シアノ-6-エチルピリジン (10.6 g, 63.6 mmol) を加え、室温下、17 時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と 1N-塩酸を加え室温下 2 時間撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、2-クロロ-6-エチル-3-(3-メチルベンゾイル)ピリジン (9.19 g, 56%) を黄色油状物として得た。

参考例 12

2-クロロ-6-メチル-3-(3-メチルベンゾイル)ピリジン (2.45 g,

10 mmol) 及び 70% エチルアミン水溶液 (10 ml) の混合物を封管中 100°C にて 4 時間攪拌した。室温まで冷却した後、分液ロートに移した。1N-塩酸を加えて pH 1 にし、激しく振とうした後、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 10 にし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、2-エチルアミノ-6-メチル-3-(3-メチルベンゾイル) ピリジン (2.10 g, 83%) を黄色油状物として得た。

参考例 13

参考例 12 と同様にして以下の化合物を得た。

2-エチルアミノ-6-エチル-3-(3-メチルベンゾイル) ピリジン

参考例 14

n-ブチルリチウムの 1.6 M ヘキサン溶液 (100 ml, 160 mmol) のテトラヒドロフラン (500 ml) 溶液に -65°C 以下でジイソプロピルアミン (23 ml, 175 mmol) を加え、-40°C まで加温した。反応液に -70°C 以下で 2-クロロピリジン (17 g, 150 mmol) を加え、-70°C 以下で 1.5 時間攪拌した。反応液に -70°C 以下でシクロヘキサンカルバルデヒド (17 g, 151 mmol) を加え、-70°C 以下で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え室温まで加温し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、2-クロロ- α -シクロヘキシル-3-ピリジンメタノール (17 g, 50%) を得た。

参考例 15

アルゴン雰囲気下、-78°C に冷却したジイソプロピルアミン (5.52 g, 54.7 mmol) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、n-ブチルリチウムの 1.6 M ヘキサン溶液 (30 ml) を滴下し、30 分攪拌した。反応溶液に 2-クロロピリジン (5.71 g, 50.3 mmol) を滴下し 90 分攪拌した。反応溶液に 2-チオフェンカルバルデヒド (6.01 g, 53.7 mmol) を滴下し 3

0分攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、 α -(2-クロロピリジン-3-イル)-2-チオフェンメタノール（6.66g, 27.5mmol, 59%）を得た。

参考例15と同様にして以下の参考例16-20の化合物を得た。

参考例16

α -(2-クロロピリジン-3-イル)-3-チオフェンメタノール

参考例17

α -(2-クロロピリジン-3-イル)-2-チアゾールメタノール

参考例18

α -(2-クロロピリジン-3-イル)-2-ピリジンメタノール

参考例19

α -(2-クロロピリジン-3-イル)-3-ピリジンメタノール

参考例20

α -(2-クロロピリジン-3-イル)-4-ピリジンメタノール

参考例21

2-クロロ-6-メチルニコチン酸（3.43g, 20mmol）のテトラヒドロフラン（30ml）溶液を-40℃に冷却し、2.0Mシクロヘキシルマグネシウムクロリドエーテル溶液（30ml）を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、2-クロロ-3-シクロヘキシルカルボニル-6-メチルピリジン（650mg, 14%）を褐色油状物として得た。

参考例22

2-クロロ- α -シクロヘキシル-3-ピリジンメタノール（17.0g, 75mmol）のジクロロメタン（200ml）溶液に、クロロクロム酸ピリジニウ

ム (20.0 g, 93 mmol) を加え、室温下4時間攪拌した。クロクロム酸
ピリジニウム (10.0 g, 46 mmol) を加え、室温下2時間攪拌後、反応液
にエーテルを加え不溶物を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー (ヘキサン-クロロホルム) で精製し、2-クロロ-3-
-シクロヘキシルカルボニルピリジン (14.9 g, 88%) を油状物として得た。

参考例 23

α -(2-クロロピリジン-3-イル)-2-チオフェンメタノール (6.14
g, 27.2 mmol) のトルエン (100 ml) 溶液に85%二酸化マンガン
(25 g, 245 mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応溶液をセライト
濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (ヘキサン-クロロホルム) で精製し、2-クロロ-3-(2-チオフ
ェンカルボニル) ピリジン (5.32 g, 23.8 mmol, 87%) を得た。

参考例 23 と同様にして以下の参考例 24 - 28 の化合物を得た。

参考例 24

2-クロロ-3-(3-チオフェンカルボニル) ピリジン

参考例 25

2-クロロ-3-(2-チアゾールカルボニル) ピリジン

参考例 26

2-クロロ-3-(2-ピリジンカルボニル) ピリジン

参考例 27

2-クロロ-3-(3-ピリジンカルボニル) ピリジン

参考例 28

2-クロロ-3-(4-ピリジンカルボニル) ピリジン

参考例 6 と同様にして以下の参考例 29 - 36 の化合物を得た。

参考例 29

3-シクロヘキシルカルボニル-2-エチルアミノ-6-メチルピリジン

参考例 30

3-シクロヘキシルカルボニル-2-エチルアミノピリジン

参考例 3 1

2-エチルアミノ-3-(2-チオフェンカルボニル)ピリジン

参考例 3 2

2-エチルアミノ-3-(3-チオフェンカルボニル)ピリジン

参考例 3 3

2-エチルアミノ-3-(2-チアゾールカルボニル)ピリジン

参考例 3 4

2-エチルアミノ-3-(2-ピリジンカルボニル)ピリジン

参考例 3 5

2-エチルアミノ-3-(3-ピリジンカルボニル)ピリジン

参考例 3 6

2-エチルアミノ-3-(4-ピリジンカルボニル)ピリジン

参考例 3 5 と同様にして以下の参考例 3 7 - 3 8 の化合物を得た。

参考例 3 7

2-クロロ- α -(3-クロロフェニル)-6-トリフルオロメチル-3-ピリジンメタノール

参考例 3 8

α -(3-ブロモフェニル)-2-クロロ-6-トリフルオロメチル-3-ピリジンメタノール

参考例 2 3 と同様にして以下の参考例 3 9 - 4 0 の化合物を得た。

参考例 3 9

2-クロロ-3-(3-クロロベンゾイル)-6-トリフルオロメチルピリジン

参考例 4 0

3-(3-ブロモベンゾイル)-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジン

参考例 6 と同様にして以下の参考例 4 1 - 4 2 の化合物を得た。

参考例 4 1

3-(3-クロロベンゾイル)-2-エチルアミノ-6-トリフルオロメチル
ピリジン

参考例 4 2

3-(3-ブロモベンゾイル)-2-エチルアミノ-6-トリフルオロメチル
ピリジン

参考例 4 3

2-アミノ-3-シアノ-6-ジメトキシメチルピリジン 39.6 g (0.2 mol)
及びアセトアルデヒド 12 ml (0.2 mol) を 400 ml の酢酸に溶解した溶液
に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 45.5 g (0.2 mol) を加え、室温
下 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、クロロホルムで希釈し、1 N 水酸化ナ
トリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグ
ネシウムを濾去し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、3-シアノ-2-エチルアミノ-6-ジメ
トキシメチルピリジン 33.9 g を油状物として得た。収率は 77% であった。

参考例 4 4

3-ブロモクロロベンゼン 146.7 g (0.77 mol) をテトラヒドロフラン
500 ml に溶解した溶液に、マグネシウム 18.6 g (0.76 mol) を加え室
温下攪拌した。自然に発熱したので発熱がおさまるまで攪拌した。反応液を -2
0℃ に冷却し、3-シアノ-2-エチルアミノ-6-ジメトキシメチルピリジン
33.9 g (0.15 mol) を加え一夜加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニ
ウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、溶媒を減圧下に留去し粗製の 3-
(3-クロロベンゾイル)-2-エチルアミノ-6-ジメトキシメチルピリジン
を得た。粗製の 3-(3-クロロベンゾイル)-2-エチルアミノ-6-ジメト
キシメチルピリジンをテトラヒドロフラン 500 ml で希釈し、6 N 塩酸を加え
室温下 6 時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液で pH 10 とし酢酸エ
チルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを
濾去し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-

酢酸エチル)で精製し、3-(3-クロロベンゾイル)-2-エチルアミノピリジン-6-カルバルデヒドを得た。

参考例 4 5

α -(3-クロロベンゾイル)アセトアミド 19.76 g (0.1 mol) をエタノール 250 ml に溶解した溶液に、1, 1-ジエトキシ-3-ペンタノン 19.15 g (0.11 mol) を加え 40 時間加熱還流した。室温に冷却後反応液を氷水に注ぎクロロホルムで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し減圧濃縮した。残渣にエーテルを加え、結晶を濾取しエーテルで洗浄して 3-(3-クロロベンゾイル)-6-エチル-2-ピリドン 18.50 g を結晶として得た。収率は 71 % であった。

参考例 4 5 と同様にして以下の参考例 4 6 - 4 7 の化合物を得た。

参考例 4 6

3-(3-クロロベンゾイル)-6-フェニル-2-ピリドン

参考例 4 7

3-(3-クロロベンゾイル)-6-シクロプロピル-2-ピリドン

参考例 4 8

3-(3-クロロベンゾイル)-6-エチル-2-ピリドン 95.8 g (366 mmol) をジクロロエタン 1000 ml に溶解した溶液に、トリエチルアミン 56.4 ml (403 mmol)、ジメチルアミノピリジン 4.52 g (366 mmol) 及び p-トルエンスルホニルクロリド 76.7 g (403 mmol) を加え室温下 1 時間攪拌した。反応液を水、1 N 塩酸飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、3-(3-クロロベンゾイル)-6-エチル-2-ピリドン p-トルエンスルホナート 139.90 g を結晶として得た。収率は 91.9 % であった。

参考例 4 8 と同様にして以下の参考例 4 9 - 50 の化合物を得た。

参考例 4 9

3-(3-クロロベンゾイル)-6-フェニル-2-ピリジル p-トルエン
スルホナート

参考例 5 0

3-(3-クロロベンゾイル)-6-シクロプロピル-2-ピリジル p-ト
ルエンスルホナート

参考例 5 1

3-(3-クロロベンゾイル)-6-エチル-2-ピリジル p-トルエン
スルホナート 26.20 g (63 mmol) をトルエン 400 ml に溶解した溶液に
70%エチルアミン水溶液 50 ml を加え、4時間加熱還流した。室温に冷却後、
反応液を減圧濃縮し、エーテルで希釈後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で
洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、
溶媒を減圧留去して3-(3-クロロベンゾイル)-6-エチル-2-エチルア
ミノピリジン 19.50 g を油状物として得た。収率は100%であった。

参考例 5 1 と同様にして以下の参考例 5 2 - 5 3 の化合物を得た。

参考例 5 2

3-(3-クロロベンゾイル)-2-エチルアミノ-6-フェニルピリジン

参考例 5 3

3-(3-クロロベンゾイル)-6-シクロプロピル-2-エチルアミノピ
リジン

参考例 4 5 と同様にして以下の参考例 5 4 - 5 5 の化合物を得た。

参考例 5 4

6-エチル-3-[(3-メチルシクロヘキシル)カルボニル]-2-ピリド
ン

参考例 5 5

6-メチル-3-[(3-メチルシクロヘキシル)カルボニル]-2-ピリド
ン

参考例 5 6

6-エチル-3-[(3-メチルシクロヘキシル)カルボニル]-2-ピリド

ン 4.16 g (17.9 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン 100 ml に溶解した溶液に、トリエチルアミン 6.0 ml (43 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 600 mg (492 mmol) 及び塩化 p-トルエンスルホニル 6.00 g (31.6 mmol) を加え、油温 70 °C で 2 時間、加熱撹拌した。室温まで冷却した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を、1 N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し減圧濃縮することにより、6-エチル-3-[(3-メチルシクロヘキシル)カルボニル]-2-ピリジル p-トルエンスルホナートの粗精製物 7.80 g を得た。この粗精製物をトルエン 100 ml に溶解した溶液に 70 % エチルアミン水溶液 20 ml を加え 8 時間加熱還流した。さらに 70 % エチルアミン水溶液 20 ml を加え、一晚、加熱還流した。室温まで冷却した後 1 N 塩酸を加え pH を 1 として 15 分間撹拌した。1 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、6-エチル-2-エチルアミノ-3-[(3-メチルシクロヘキシル)カルボニル]ピリジン 2.60 g を得た。収率は 56 % であった。

参考例 57

参考例 56 と同様にして以下の化合物を得た。

6-メチル-2-エチルアミノ-3-[(3-メチルシクロヘキシル)カルボニル]ピリジン

参考例 4 と同様にして以下の参考例 58-59 の化合物を得た。

参考例 58

2-クロロ-3-(3-クロロベンゾイル)-6-メチルピリジン

参考例 59

2-クロロ-6-メチル-3-(3-メチルベンゾイル)ピリジン

参考例 6 と同様にして以下の参考例 60-63 の化合物を得た。

参考例 60

3-(3-クロロベンゾイル)-6-メチル-2-(プロピルアミノ)ピリジン

参考例 6 1

3-(3-クロロベンゾイル)-2-(シクロプロピルメチルアミノ)-6-メチルピリジン

参考例 6 2

6-メチル-2-(プロピルアミノ)-3-(3-メチルベンゾイル)ピリジン

参考例 6 3

2-(シクロプロピルメチルアミノ)-6-メチル-3-(3-メチルベンゾイル)ピリジン

参考例 6 4

参考例 4 と同様にして以下の化合物を得た。

3-ベンゾイル-2-クロロ-6-メチルピリジン

参考例 6 5

3-ベンゾイル-2-クロロ-6-メチルピリジン 3.00 g (12.9 mmol) の濃硫酸溶液 40 ml を 5℃以下に冷却し、発煙硝酸 1.0 ml をゆっくり滴下した後、30分攪拌した。反応溶液を氷水に加え、水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶し、2-クロロ-6-メチル-3-(3-ニトロベンゾイル)ピリジン 1.81 g (51%) を得た。

参考例 6 6

参考例 6 と同様にして以下の化合物を得た。

2-エチルアミノ-6-メチル-3-(3-ニトロベンゾイル)ピリジン

参考例 6 7

参考例 4 5 と同様にして以下の化合物を得た。

6-メチル-3-(1-ナフチルカルボニル)-2-ピリドン

参考例 6 8

参考例 4 8 と同様にして以下の化合物を得た。

6-メチル-3-(1-ナフチルカルボニル)-2-ピリジル p-トルエン
スルホナート

参考例 6 9

参考例 5 1 と同様にして以下の化合物を得た。

2-エチルアミノ-6-メチル-3-(1-ナフチルカルボニル)ピリジン

実施例 1

3-(3-クロロベンゾイル)-6-エチル-2-エチルアミノピリジン (2.6 g, 9 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に氷冷下クロロスルホニルイソシアナート (0.8 ml, 9 mmol) を加え、氷冷下 1 時間攪拌した。反応液に水、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温下 30 分攪拌した。1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 10 とし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、4-(3-クロロフェニル)-1,7-ジエチルピリド [2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン (1.7 g, 60%) を結晶として得た。

実施例 1 と同様にして以下の実施例 2-8 の化合物を得た。

実施例 2

4-(3-ブロモフェニル)-1,7-ジエチルピリド [2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 3

4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチルピリド [2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 4

4-(3-ブロモフェニル)-1-エチル-7-メチルピリド [2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 5

1-エチル-7-メチル-4-(3-メチルフェニル)ピリド[2, 3-d]
ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 6

1, 7-ジエチル-4-(3-メチルフェニル)ピリド[2, 3-d]ピリミ
ジン-2(1H)-オン

実施例 7

4-シクロヘキシル-1-エチル-7-メチルピリド[2, 3-d]ピリミジ
ン-2(1H)-オン

実施例 8

4-シクロヘキシル-1-エチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)
-オン

実施例 9

2-エチルアミノ-3-(2-チオフェンカルボニル)ピリジン(1.01g,
4.35mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、氷冷下クロロスル
ホニルイソシアナート(0.5ml, 5.6mmol)を加え、30分攪拌した。反
応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、
無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、減圧下濃縮し、得ら
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-酢酸エチル)
で精製し、さらに酢酸エチルより再結晶して、1-エチル-4-(2-チエニル)
ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン(613mg, 2.38mm
ol, 55%)を得た。

実施例 9 と同様にして実施例 10-16 の化合物を得た。

実施例 10

1-エチル-4-(3-チエニル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1
H)-オン

実施例 11

1-エチル-4-(2-チアゾリル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2
(1H)-オン

実施例 1 2

1-エチル-4-(2-ピリジル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 1 3

1-エチル-4-(3-ピリジル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 1 4

1-エチル-4-(4-ピリジル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 1 5

4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-トリフルオロメチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 1 6

4-(3-ブロモフェニル)-1-エチル-7-トリフルオロメチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 1 7

実施例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

4-(3-クロロフェニル)-1-エチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン-7-カルバルデヒド

実施例 1 8

4-(3-クロロフェニル)-1-エチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン-7-カルバルデヒド 1.16 g (3.7 mmol) とエタノール 20 ml の混合物に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 35 mg (0.9 mmol) を加え、氷冷下 30 分攪拌した。反応液にアセトンを加え減圧濃縮し、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル-クロロホルム）で精製後、アセトニトリル-エタノールから再結晶して 4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-

ヒドロキシメチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オン 271 mg を得た。収率は 23% であった。

実施例 19

4-(3-クロロフェニル)-1-エチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オン-7-カルバルデヒド 4.4 g (14 mmol) をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解した溶液に、氷冷下、1 M メチルマグネシウムブロミド 14 ml (14 mmol) を加え、氷冷下 30 分攪拌後、1 M メチルマグネシウムブロミド 7 ml (7 mmol) を加え氷冷下 30 分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル-クロロホルム) で精製し 4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-(1-ヒドロキシエチル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オン 1.4 g を得た。収率は 30% であった。

実施例 20

4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-(1-ヒドロキシエチル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オン 366 mg (1.1 mmol) をクロロホルム 20 ml に溶解した溶液に、二酸化マンガン 1.00 g を加え 1 時間加熱還流した。反応液に二酸化マンガン 1.00 g を加え 1 時間加熱還流した後、さらに、二酸化マンガン 500 mg を加え 1 時間加熱還流した。不溶物を濾去後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル-クロロホルム) で精製して、7-アセチル-4-(3-クロロフェニル)-1-エチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オン 303 mg を得た。収率は 84% であった。

実施例 1 と同様にして以下の実施例 21-22 の化合物を得た。

実施例 21

4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オン

実施例 2 2

4-(3-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-1-エチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H)-オン

実施例 2 3

4-(3-クロロフェニル)-1, 7-ジエチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H)-オン 15.0 g (47.8 mmol) を四塩化炭素 150 ml に溶解した溶液に、N-ブロモスクシンイミド 8.94 g (50.2 mmol)、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) 200 mg を加え 3 時間加熱還流した。N-ブロモスクシンイミド 1.28 g (7.17 mmol)、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) 100 mg を加えてさらに 1 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、不溶物を濾去し、水を加えて四塩化炭素で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、7-(1-ブロモエチル)-4-(3-クロロフェニル)-1-エチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H)-オン 11.5 g を結晶として得た。収率は 61% であった。

実施例 2 4

4-(3-クロロフェニル)-1, 7-ジエチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H)-オン 940 mg (3 mmol) を四塩化炭素 20 ml に溶解した溶液に、N-ブロモスクシンイミド 590 mg (3.3 mmol) 及び 2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) 10 mg を加え 5 時間加熱還流した。反応液に N-ブロモスクシンイミド 210 mg (1.2 mmol) を加えて一夜加熱還流した。不溶物を濾去後、水を加えて四塩化炭素で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し減圧濃縮した。残渣にメタノール 10 ml 及び酢酸ナトリウム 300 mg を加えて一夜加熱還流した。反応液をクロロホルムで希釈した後、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、

7-(1-アセトキシエチル)-4-(3-クロロフェニル)-1-エチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン 520 mg を結晶として得た。収率は47%であった。

実施例 25

7-(1-アセトキシエチル)-4-(3-クロロフェニル)-1-エチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン 6.78 g (18.2 mmol) にメタノール 30 ml、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 30 ml を加え、室温で20分攪拌した。反応液に1 N 塩酸を加えて中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、硫酸マグネシウムを濾去した後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-(1-ヒドロキシエチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン 4.50 g を結晶として得た。収率は75%であった。

実施例 1 と同様にして以下の実施例 26-27 の化合物を得た。

実施例 26

1-エチル-7-メチル-4-(3-メチルシクロヘキシル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 27

1, 7-ジエチル-4-(3-メチルシクロヘキシル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 28

4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチルピリド[2, 3-d]ピリミジン 2.00 g (6.69 mmol) を1, 2-ジクロロエタン 100 ml に溶解した溶液に、五硫化二リン 3.00 g (13.5 mmol) を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却した後、飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-クロロホルム)で精製後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテ

ルから再結晶して、4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-チオン1.14 gを得た。収率は54%であった。

実施例1と同様にして以下の実施例29-34の化合物を得た。

実施例29

4-(3-ブロモフェニル)-6, 7-ジメチル-1-エチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例30

4-(3-クロロフェニル)-7-メチル-1-プロピルピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例31

4-(3-クロロフェニル)-1-シクロプロピルメチル-7-メチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例32

7-メチル-4-(3-メチルフェニル)-1-プロピルピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例33

1-シクロプロピルメチル-7-メチル-4-(3-メチルフェニル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例34

4-シクロヘキシル-1, 7-ジエチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例35

実施例5の副生成物として以下の化合物を得た。

6-クロロ-1-エチル-7-メチル-4-(3-メチルフェニル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例36

4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピ

リド [2, 3-d] ピリミジン-7-カルバルデヒド 900 mg (2.9 mmol) をメタノール 10 ml に溶解した溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩 420 mg (6.0 mmol) および酢酸ナトリウム 550 mg (6.7 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。不溶物を水およびクロロホルムで洗浄後、ジメチルホルムアミド-アセトニトリルで再結晶し 4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-ヒドロキシミノメチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H)-オン 171 mg (18%) を得た。

実施例 37

実施例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

1-エチル-7-メチル-4-(3-ニトロフェニル)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H)-オン

実施例 38

実施例 23 と同様にして以下の化合物を得た。

7-ブロモメチル-4-(3-クロロフェニル)-1-エチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H)-オン

実施例 39

実施例 1 の副生成物として以下の化合物を得た。

6-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-1, 7-ジエチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H)-オン

実施例 40

7-(1-ブロモエチル)-4-(3-クロロフェニル)-1-エチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H)-オン 1.57 g (4.0 mmol) をジメチルホルムアミド 16 ml に溶解した溶液にチオ酢酸カリウム 0.54 g (4.8 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えた後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去し、減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、7-(1-アセチルチオエチル)-4-(3-クロロフェニル)-1-エチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H)-オン

1.13 g (73%) を得た。

実施例 4 1

実施例 28 と同様にして以下の化合物を得た。

4-(3-クロロフェニル)-1,7-ジエチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-チオン

実施例 4 2

実施例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

1-エチル-7-メチル-4-(1-ナフチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 4 3

7-アセチル-4-(3-クロロフェニル)-1-エチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン 1.62 g (4.95 mmol) およびオルトギ酸メチル 30 ml をメタノール 30 ml に溶解した溶液に Dowex-50W-X4 を触媒量加え、一夜加熱還流した。室温まで冷却した後不溶物を濾去し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン-酢酸エチル)で精製後さらにジイソプロピルエーテルより再結晶して 4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-(1,1-ジメトキシエチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン 1.27 g (69%) を得た。

以下、上記参考例および実施例で得られた化合物の物性値を表 3 および表 4 にそれぞれ示す。

なお、表中 Rex. No. は参考例番号を、Ex. No. は実施例番号を、NMR は TMS を内部標準とし、参考例 45-47 は DMSO-d₆ を、それ以外は CDCl₃ を NMR 用溶媒とし、室温で 400 MHz で測定した核磁気共鳴スペクトルを、mp. は融点を、Anal. は元素分析値を、dec. は分解を、calcd. は計算値を、found は実験値を、Et はエチル基、Ac はアセチル基、iPr はイソプロピル基をそれぞれ示す。

表 3

Rex. No.	NMR
1	δ : 1.33(3H, t, J=7.3Hz), 2.88(2H, q, J=7.3Hz), 7.23(1H, d, J=7.9Hz), 7.89(1H, d, J=7.9Hz)
2	δ : 1.36(3H, t, J=7.3Hz), 2.90(2H, q, J=7.3Hz), 7.26(1H, m), 7.43(1H, t, J=7.9Hz), 7.59(1H, m), 7.65-7.70(2H, m), 7.79(1H, t, J=1.8Hz)
3	δ : 1.37(3H, t, J=7.9Hz), 2.91(2H, q, J=7.9Hz), 7.25(1H, d, J=7.9Hz), 7.37(1H, t, J=7.9Hz), 7.68(1H, d, J=7.9Hz), 7.70(1H, d, J=7.9Hz), 7.73-7.76(1H, m), 7.95(1H, s)
4	δ : 2.64(3H, s), 7.24(1H, d, J=7.3Hz), 7.43(1H, t, J=7.9Hz), 7.60(1H, m), 7.65(2H, m), 7.78(1H, s)
5	δ : 2.64(3H, s), 7.24(1H, d, J=7.9Hz), 7.36(1H, t, J=7.9Hz), 7.65(1H, d, J=7.9Hz), 7.69(1H, d, J=7.9Hz), 7.74(1H, d, J=7.9Hz), 7.94(1H, s)
6	δ : 1.29(3H, t, J=7.9Hz), 1.31(3H, t, J=7.5Hz), 2.70(2H, q, J=7.5Hz), 3.66(2H, m), 6.34(1H, d, J=8.0Hz), 7.35-7.60(5H, m), 8.83(1H, brs)
7	δ : 1.27-1.33(6H, m), 2.70(2H, q, J=7.9Hz), 3.62-3.68(2H, m), 6.34(1H, d, J=7.9Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.45(1H, d, J=7.3Hz), 7.57(1H, d, J=7.9Hz), 7.62(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.68(1H, d, J=1.8Hz), 8.83 (1H, brs)
8	δ : 1.31(3H, t, J=7.0Hz), 2.44(3H, s), 3.64(2H, m), 6.33(1H, d, J=7.9 Hz), 7.35-7.60(5H, m), 8.84(1H, brs)
9	δ : 1.31(3H, t, J=7.3Hz), 2.44(3H, s), 3.64(2H, m), 6.33(1H, d, J=7.9 Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.45(1H, d, J=7.3Hz), 7.55(1H, d, J=7.9 Hz), 7.63(1H, dd, J=7.9, 1.2Hz), 7.68(1H, s), 8.83(1H, brs)
10	δ : 2.40(3H, s), 2.63(3H, s), 7.22(1H, d, J=7.3Hz), 7.36(1H, t, J=7.3 Hz), 7.43(1H, d, J=7.3Hz), 7.57(1H, d, J=7.3Hz), 7.60-7.65(2H, m)

表 3 (続き)

Rex. No.	NMR
11	δ : 1.36(3H, t, J=7.9Hz), 2.41(3H, s), 2.90(2H, q, J=7.9Hz), 7.22(1H, d, J=7.9Hz), 7.34-7.44(2H, m), 7.57(1H, d, J=7.9Hz), 7.64-7.65(2H, m)
12	δ : 1.31(3H, t, J=7.3Hz), 2.40(3H, s), 2.43(3H, s), 3.63(2H, m), 6.31(1H, d, J=7.9Hz), 7.32(3H, s), 7.36(1H, s), 7.61(1H, d, J=7.9Hz), 8.85(1H, brs)
13	δ : 1.28-1.32(6H, m), 2.40(3H, s), 2.69(2H, q, J=7.3Hz), 3.62-3.68(2H, m), 6.32(1H, d, J=7.9Hz), 7.30-7.36(4H, m), 7.63(1H, d, J=7.9Hz), 8.84(1H, brs)
14	δ : 1.10-1.30(5H, m), 1.60-1.80(6H, m), 2.27(1H, d, J=4.3Hz), 4.88(1H, t, J=4.9Hz), 7.26(1H, dd, J=7.3, 4.9Hz), 7.86(1H, dd, J=7.3, 1.8Hz), 8.27(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz)
15	δ : 3.05(1H, d, J=3.3Hz), 6.38(1H, d, J=3.3Hz), 6.93-6.98(2H, m), 7.26-7.32(2H, m), 8.09(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 8.29(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz)
16	δ : 3.07(1H, d, J=3.7Hz), 6.21(1H, d, J=3.7Hz), 7.02(1H, dd, J=4.9, 1.2Hz), 7.20(1H, d, J=3.0Hz), 7.24-7.28(2H, m), 7.99(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 8.25(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz)
17	δ : 4.99(1H, brs), 6.43(1H, s), 7.30-7.34(2H, m), 7.74(1H, d, J=3.1Hz), 8.01(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 8.36(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz)
18	δ : 5.56(1H, brs), 6.22(1H, s), 7.15-7.26(2H, m), 7.34(1H, d, J=7.9Hz), 7.63-7.74(1H, m), 7.81(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 8.31(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz), 8.58(1H, d, J=4.3Hz)

表 3 (続き)

Rex. No.	NMR
19	δ : 5.04(1H, brs), 6.14(1H, s), 7.25(1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 7.32(1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 7.67(1H, d, J=7.9Hz), 8.08(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 8.30(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz), 8.39(1H, d, J=4.9Hz), 8.69(1H, s)
20	δ : 4.66(1H, brs), 6.18(1H, s), 7.29(1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 7.34(2H, d, J=7.2Hz), 7.92(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 8.31(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz), 8.46(2H, m)
21	δ : 1.00-2.10(10H, m), 2.57(3H, s), 3.10(1H, m), 7.22(1H, d, J=7.7Hz), 7.60(1H, d, J=7.7Hz)
22	δ : 1.20-1.50(5H, m), 1.60-2.00(5H, m), 3.11(1H, m), 7.31(1H, dd, J=7.3, 4.9Hz), 7.67(1H, dd, J=7.3, 1.8Hz), 8.46(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz)
23	δ : 7.16(1H, dd, J=4.9, 2.7Hz), 7.37-7.44(2H, m), 7.78-7.82(2H, m), 8.55(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz)
24	δ : 7.21-7.43(2H, m), 7.55-7.57(1H, m), 7.76(1H, dd, J=7.3, 1.8Hz), 7.84-7.85(1H, m), 8.55(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz)
25	δ : 7.39(1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 7.81(1H, d, J=3.1Hz), 8.03(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 8.07(1H, d, J=3.1Hz), 8.57(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz)
26	δ : 7.38(1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 7.50-7.53(1H, m), 7.86(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.94(1H, m), 8.18(1H, d, J=7.9Hz), 8.52(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz), 8.65(1H, d, J=1.8Hz)
27	δ : 7.44(1H, dd, J=7.3, 4.9Hz), 7.48(1H, dd, J=7.3, 4.9Hz), 7.80(1H, dd, J=7.3, 1.8Hz), 8.14-8.16(1H, m), 8.60(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz), 8.85(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz), 8.94(1H, d, J=1.8Hz)
28	δ : 7.37(1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 7.51-7.52(2H, m), 7.73(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 8.53(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz), 8.74-8.78(2H, m)

表 3 (続き)

Rex. No.	NMR
29	δ : 1.26(3H, t, J=7.5Hz), 1.30-1.90(10H, m), 2.41(3H, s), 3.20(1H, m), 3.50-3.60(2H, m), 6.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.88(1H, d, J=8.5Hz), 9.09 (1H, brs)
30	δ : 1.20-1.60(8H, m), 1.70-1.90(5H, m), 3.24(1H, m), 3.54(2H, m), 6.51 (1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 8.01(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 8.29(1H, dd, J= 4.9, 1.8Hz), 9.07(1H, brs)
31	δ : 1.29(3H, t, J=7.3Hz), 3.55-3.59(2H, m), 6.55(1H, dd, J=7.9, 4.9Hz) , 7.14(1H, dd, J=4.9, 3.7Hz), 7.51(1H, dd, J=3.7, 1.2Hz), 7.67(1H, d, J=4.3Hz), 8.08(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 8.29(1H, brs), 8.33(1H, dd , J=4.9, 1.8Hz)
32	δ : 1.31(3H, t, J=7.3Hz), 3.56-3.61(2H, m), 6.51(1H, dd, J=7.9, 4.9Hz) , 7.37-7.39(1H, m), 7.40-7.43(1H, m), 7.73-7.74(1H, m), 7.94(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 8.32(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz), 8.58(1H, brs)
33	δ : 1.32(3H, t, J=7.3Hz), 3.61-3.67(2H, m), 6.62(1H, dd, J=7.9, 4.9Hz) , 7.66(1H, d, J=3.1Hz), 8.03(1H, d, J=3.1Hz), 8.37(1H, dd, J=4.9, 1. 8Hz), 9.02(1H, brs), 9.43(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz)
34	δ : 1.33(3H, t, J=7.3Hz), 3.61-3.67(2H, m), 6.50(1H, dd, J=7.9, 4.9Hz) , 7.43(1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 7.78(1H, d, J=7.9Hz), 7.86-7.89(1H, m), 8.13(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 8.33(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz), 8.67(1H , d, J=4.9Hz), 8.94(1H, brs)
35	δ : 1.33(3H, t, J=7.3Hz), 3.62-3.67(2H, m), 6.50(1H, dd, J=7.9, 4.9Hz) , 7.42(1H, dd, J=7.3, 4.9Hz), 7.68(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.90(1H, d, J=7.3Hz), 8.36(1H, d, J=3.1Hz), 8.76-8.80(2H, m), 8.83(1H, brs)

表 3 (続き)

Rex. No.	NMR
36	δ : 1.34(3H, t, J=7.3Hz), 3.62-3.68(2H, m), 6.49(1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 7.39-7.40(2H, m), 7.62(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 8.36(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz), 8.76-8.78(2H, m), 8.88(1H, brs)
37	δ : 2.54(1H, d, J=3.7Hz), 6.14(1H, d, J=3.1Hz), 7.25-7.32(3H, m), 7.37 (1H, s), 7.71(1H, d, J=7.9Hz), 8.23(1H, d, J=7.9Hz)
38	δ : 3.10(1H, s), 6.08(1H, s), 7.20(1H, t, J=7.9Hz), 7.26(1H, d, J=7.9 Hz), 7.43(1H, d, J=7.9Hz), 7.51(1H, s), 7.68(1H, d, J=7.9Hz), 8.21 (1H, d, J=7.9Hz)
39	δ : 7.46(1H, t, J=7.9Hz), 7.63-7.65(3H, m), 7.93(1H, d, J=7.3Hz)
40	δ : 7.40(1H, t, J=7.9Hz), 7.67(1H, d, J=7.9Hz), 7.77-7.81(2H, m), 7.90-7.98(2H, m)
41	δ : 1.31(3H, t, J=7.3Hz), 3.62-3.68(2H, m), 6.82(1H, d, J=7.9Hz), 7.38 (1H, d, J=7.9Hz), 7.41-7.46(2H, m), 7.53-7.57(2H, m), 8.65(1H, brs)
42	δ : 1.31(3H, t, J=7.3Hz), 3.62-3.67(2H, m), 6.82(1H, d, J=7.9Hz), 7.35 -7.38(1H, m), 7.50(1H, d, J=7.3Hz), 7.69-7.73(2H, m), 7.83(1H, d, J =7.9Hz), 8.65(1H, brs)
43	δ : 1.26(3H, t, J=7.4Hz), 3.42(6H, s), 3.57(2H, m), 5.13(1H, brs), 5.14 (1H, s), 6.84(1H, d, J=7.8Hz), 7.66(1H, d, J=7.8Hz)
44	δ : 1.35(3H, t, J=7.4Hz), 3.73(2H, m), 7.12(1H, d, J=7.8Hz), 7.40-7.60 (4H, m), 7.85(1H, d, J=7.8Hz), 8.64(1H, brs), 9.94(1H, s)
45	δ : 1.20(3H, t, J=7.6Hz), 2.57(2H, q, J=7.6Hz), 6.24(1H, d, J=7.2Hz), 7.47-7.54(1H, m), 7.62-7.68(2H, m), 7.77(1H, d, J=7.2Hz), 12.13(1 H, brs)
46	δ : 6.82(1H, brs), 7.50-7.59(4H, m), 7.66-7.78(3H, m), 7.82-7.92(3H, m), 12.33(1H, brs)

表 3 (続き)

Rex. No.	NMR
47	δ : 0.90-1.00(2H, m), 1.05-1.15(2H, m), 1.90-2.00(1H, m), 6.00(1H, br s), 7.49(1H, t, J=8.0Hz), 7.60-7.68(3H, m), 7.72(1H, d, J=8.0Hz), 12.2(1H, brs)
48	δ : 1.24(3H, t, J=7.9Hz), 2.43(3H, s), 2.80(2H, q, J=7.9Hz), 7.19(1H, d, J=7.8Hz), 7.27(2H, d, J=7.2Hz), 7.39(1H, t, J=7.9Hz), 7.51-7.57(1H, m), 7.59-7.64(1H, m), 7.66-7.72(1H, m), 7.76(2H, d, J=7.9Hz), 7.84(1H, d, J=7.2Hz)
49	δ : 2.44(3H, s), 7.28(2H, d, J=8.8Hz), 7.35-7.50(4H, m), 7.52-7.58(1H, m), 7.63-7.68(1H, m), 7.73-7.80(4H, m), 7.83-7.88(2H, m), 7.99(1H, d, J=8.0Hz)
50	δ : 0.86-0.93(2H, m), 0.97-1.04(2H, m), 1.95-2.04(1H, m), 2.44(3H, s), 7.20(1H, d, J=8.0Hz), 7.28(2H, d, J=8.0Hz), 7.39(1H, t, J=8.0Hz), 7.50-7.75(5H, m), 7.79(1H, d, J=8.0Hz)
51	δ : 1.29(3H, t, J=7.2Hz), 1.31(3H, t, J=7.3Hz), 2.70(2H, q, J=7.6Hz), 3.62-3.70(2H, m), 6.34(1H, d, J=7.6Hz), 7.35-7.54(4H, m), 7.57(1H, d, J=7.6Hz), 8.83(1H, brs)
52	δ : 1.38(3H, t, J=7.6Hz), 3.73-3.82(2H, m), 6.98(1H, d, J=8.0Hz), 7.37-7.53(6H, m), 7.56-7.59(1H, m), 7.75(1H, d, J=8.0Hz), 8.08-8.14(2H, m), 8.87(1H, brs)
53	δ : 0.95-1.05(2H, m), 1.14-1.20(2H, m), 1.27(3H, t, J=7.2Hz), 1.88-1.98(1H, m), 3.52-3.62(2H, m), 6.39(1H, d, J=7.6Hz), 7.34-7.54(5H, m), 8.84(1H, brs)
54	δ : 0.87-1.97(15H, m), 2.71(2H, q, J=7.6Hz), 3.72-3.77(1H, m), 6.25(1H, d, J=7.6Hz), 8.19(1H, d, J=7.6Hz), 13.59(1H, brs)

表 3 (続き)

Rex. No.	NMR
55	δ : 0.86-1.96(12H, m), 2.44(3H, s), 3.69-3.76(1H, m), 6.24(1H, d, J=7.2Hz), 8.17(1H, d, J=7.2Hz), 13.62(1H, brs)
56	δ : 0.87-1.89(18H, m), 2.67(2H, q, J=7.6Hz), 3.21-3.38(1H, m), 3.54-3.61(2H, m), 6.36(1H, d, J=8.0Hz), 7.89(1H, d, J=8.0Hz), 9.08(1H, brs)
57	δ : 0.92(3H, d, J=6.8Hz), 1.01-1.89(12H, m), 2.41(3H, s), 3.20-3.27(1H, m), 3.53-3.61(2H, m), 6.36(1H, d, J=8.0Hz), 7.88(1H, d, J=8.0Hz), 9.09(1H, brs)
58	δ : 2.64(3H, s), 7.24(1H, d, J=7.3Hz), 7.43(1H, t, J=7.9Hz), 7.60(1H, m), 7.65(2H, m), 7.78(1H, s)
59	δ : 2.40(3H, s), 2.63(3H, s), 7.22(1H, d, J=7.3Hz), 7.36(1H, t, J=7.3Hz), 7.43(1H, d, J=7.3Hz), 7.57(1H, d, J=7.3Hz), 7.60-7.65(2H, m)
60	δ : 1.04(3H, t, J=7.6Hz), 1.67-1.76(2H, m), 2.04(3H, s), 3.55-3.60(2H, m), 6.33(1H, d, J=8.0Hz), 7.36-7.57(5H, m), 8.93(1H, brs)
61	δ : 0.36-0.40(2H, m), 0.60-0.65(2H, m), 1.17-1.27(1H, m), 2.49(3H, s), 3.53(2H, dd, J=7.2, 5.2Hz), 6.34(1H, d, J=7.6Hz), 7.36-7.58(5H, m), 8.99(1H, brs)
62	δ : 1.04(3H, t, J=7.6Hz), 1.66-1.76(2H, m), 2.40(3H, s), 2.43(3H, s), 3.55-3.60(2H, m), 6.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.31-7.36(4H, m), 7.61(1H, d, J=8.0Hz), 8.94(1H, brs)
63	δ : 0.06-0.38(2H, m), 0.57-0.61(2H, m), 1.14-1.24(1H, m), 2.43(3H, s), 2.45(3H, s), 3.50(2H, dd, J=7.0, 5.0Hz), 6.35(1H, d, J=8.0Hz), 7.33-7.37(4H, m), 7.65(1H, d, J=8.0Hz), 9.03(1H, brs)
64	δ : 2.63(3H, s), 7.22(1H, d, J=7.6Hz), 7.46-7.50(2H, m), 7.60-7.66(2H, m), 7.79-7.82(2H, m)

表 3 (続き)

Rex. No.	NMR
65	δ : 2.67(3H, s), 7.30(1H, d, J=7.6Hz), 7.72(1H, t, J=7.6Hz), 8.13-8.16(1H, m), 8.46-8.49(1H, m), 8.59-8.60(1H, m)
66	δ : 1.32(3H, t, J=7.4Hz), 2.46(3H, s), 3.63-3.70(2H, m), 6.35(1H, d, J=8.0Hz), 7.49(1H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, t, J=8.0Hz), 7.87(1H, dt, J=8.0, 1.3Hz), 8.35-8.40(2H, m), 8.88(1H, brs)
67	δ : 1.95(3H, s), 6.15(1H, s), 7.40-7.60(5H, m), 7.80-8.00(3H, m), 8.13(1H, m)
68	δ : 2.33(3H, s), 2.56(3H, s), 7.04(2H, d, J=8.4Hz), 7.18(1H, d, J=7.2Hz), 7.41(1H, dd, J=8.2, 7.2Hz), 7.45-7.60(5H, m), 7.86(1H, m), 7.90-8.00(2H, m), 8.45(1H, m)
69	δ : 1.37(3H, t, J=7.4Hz), 2.41(3H, s), 3.71(2H, m), 6.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, d, J=8.0Hz), 7.35-7.55(4H, m), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.85-7.95(2H, m), 9.23(1H, brs)

表 4

Ex. No.	DATA	Ex. No.	DATA
1	mp. : 141-142 °C (AcOEt-hexane) Anal. : C ₁₇ H ₁₈ N ₃ OCl C(%) H(%) N(%) Cl(%) calcd. 65.07 5.14 13.39 11.30 found 65.12 5.01 13.37 11.41	7	mp. : 163-165 °C (AcOEt-hexane) Anal. : C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O C(%) H(%) N(%) calcd. 70.82 7.80 15.48 found 70.98 7.94 15.54
2	mp. : 130-132 °C (AcOEt-hexane) Anal. : C ₁₇ H ₁₈ N ₃ OBr C(%) H(%) N(%) Br(%) calcd. 57.00 4.50 11.73 22.30 found 57.09 4.67 11.77 22.58	8	mp. : 153-155 °C (AcOEt-hexane) Anal. : C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O C(%) H(%) N(%) calcd. 70.01 7.44 16.33 found 69.99 7.36 16.33
3	mp. : 152-153 °C (AcOEt-hexane) Anal. : C ₁₆ H ₁₄ N ₃ OCl C(%) H(%) N(%) Cl(%) calcd. 64.11 4.71 14.02 11.83 found 63.98 4.69 14.03 12.11	9	mp. : 205-208 °C (AcOEt) Anal. : C ₁₃ H ₁₁ N ₃ OS C(%) H(%) N(%) S(%) calcd. 60.68 4.31 16.33 12.46 found 60.86 4.38 16.40 12.55
4	mp. : 159-160 °C (AcOEt-hexane) Anal. : C ₁₆ H ₁₄ N ₃ OBr C(%) H(%) N(%) Br(%) calcd. 55.83 4.10 12.21 23.21 found 55.91 4.02 12.28 23.44	10	mp. : 191-194 °C (AcOEt-iPr ₂ O) Anal. : C ₁₃ H ₁₁ N ₃ OS C(%) H(%) N(%) S(%) calcd. 60.68 4.31 16.33 12.46 found 60.74 4.18 16.40 12.70
5	mp. : 140-142 °C (AcOEt-hexane) Anal. : C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O C(%) H(%) N(%) calcd. 73.10 6.13 15.04 found 73.00 6.01 14.95	11	mp. : 248-250 °C (AcOEt) Anal. : C ₁₂ H ₁₀ N ₄ OS C(%) H(%) N(%) S(%) calcd. 55.80 3.90 21.69 12.41 found 55.65 3.81 21.65 12.46
6	mp. : 193-195 °C (AcOEt-hexane) Anal. : C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O C(%) H(%) N(%) calcd. 73.70 6.53 14.32 found 73.98 6.46 14.32	12	mp. : 172-175 °C (AcOEt-iPr ₂ O) Anal. : C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O C(%) H(%) N(%) calcd. 66.65 4.79 22.21 found 66.77 4.78 22.22

表 4 (続き)

Ex. No.	DATA	Ex. No.	DATA
13	mp. : 177-179 °C (AcOEt-iPr ₂ O) Anal. : C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O C(%) H(%) N(%) calcd. 66.65 4.79 22.21 found 66.78 4.89 22.30	19	mp. : 198-199.5 °C (CHCl ₃ -Et ₂ O) Anal. : C ₁₇ H ₁₆ N ₃ O ₂ Cl C(%) H(%) N(%) Cl(%) calcd. 61.92 4.89 12.74 10.75 found 61.63 4.90 12.63 11.01
14	mp. : 195-200 °C (AcOEt-iPr ₂ O) Anal. : C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O C(%) H(%) N(%) calcd. 66.65 4.79 22.21 found 66.57 4.70 22.08	20	mp. : 214-217 °C (CHCl ₃ -Et ₂ O) Anal. : C ₁₇ H ₁₄ N ₃ O ₂ Cl C(%) H(%) N(%) Cl(%) calcd. 62.30 4.31 12.82 10.82 found 62.50 4.35 12.80 10.90
15	mp. : 177-180 °C (AcOEt-hexane) Anal. : C ₁₆ H ₁₁ N ₃ OCIF ₃ C(%) H(%) N(%) Cl(%) F(%) calcd. 54.33 3.13 11.88 10.02 16.11 found 54.41 3.13 11.92 9.92 16.27	21	mp. : 183-185 °C (EtOH) Anal. : C ₂₁ H ₁₆ N ₃ OC1 C(%) H(%) N(%) Cl(%) calcd. 69.71 4.46 11.61 9.80 found 69.71 4.48 11.51 9.67
16	mp. : 148-149 °C (AcOEt-hexane) Anal. : C ₁₆ H ₁₁ N ₃ OB rF ₃ C(%) H(%) N(%) Br(%) F(%) calcd. 48.26 2.78 10.55 20.07 14.31 found 48.34 2.75 10.61 19.98 14.52	22	mp. : 182-184 °C (CHCl ₃ -hexane) Anal. : C ₁₈ H ₁₆ N ₃ OC1 C(%) H(%) N(%) Cl(%) calcd. 66.36 4.95 12.90 10.88 found 66.30 4.97 12.92 11.01
17	mp. : 195-197 °C (CHCl ₃ -AcOEt) Anal. : C ₁₆ H ₁₂ N ₃ O ₂ Cl C(%) H(%) N(%) Cl(%) calcd. 61.25 3.86 13.39 11.30 found 61.05 3.82 13.20 11.43	23	mp. : 122-124 °C (AcOEt-hexane) Anal. : C ₁₇ H ₁₅ N ₃ OB rCl C(%) H(%) N(%) Cl(%) Br(%) calcd. 52.00 3.85 10.70 9.03 20.35 found 52.00 3.74 10.71 9.29 20.06
18	mp. : 200-203 °C (dec.) (CH ₃ CN-EtOH) Anal. : C ₁₈ H ₁₄ N ₃ O ₂ Cl C(%) H(%) N(%) Cl(%) calcd. 60.86 4.47 13.31 11.23 found 60.91 4.45 13.42 11.14	24	mp. : 106-108 °C (AcOEt-hexane) Anal. : C ₁₉ H ₁₈ N ₃ O ₃ Cl C(%) H(%) N(%) Cl(%) calcd. 61.38 4.88 11.30 9.53 found 61.33 4.77 11.23 9.79

表 4 (続き)

Ex. No.	DATA	Ex. No.	DATA
25	mp. : 198-199.5 °C(CHCl ₃ -Et ₂ O) Anal. : C ₁₇ H ₁₈ N ₃ O ₂ Cl C(%) H(%) N(%) Cl(%) calcd. 61.92 4.89 12.74 10.75 found 61.63 4.90 12.63 11.01	31	mp. : 144-146 °C(AcOEt-iPr ₂ O) Anal. : C ₁₈ H ₁₈ N ₃ OCl C(%) H(%) N(%) Cl(%) calcd. 66.36 4.95 12.90 10.88 found 66.21 4.78 12.97 10.62
26	mp. : 112-115 °C(iPr ₂ O-hexane) Anal. : C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O C(%) H(%) N(%) calcd. 71.55 8.12 14.72 found 71.51 8.32 14.71	32	mp. : 141-144 °C(AcOEt-iPr ₂ O) Anal. : C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O C(%) H(%) N(%) calcd. 73.70 6.53 14.32 found 73.67 6.51 14.18
27	mp. : 100-102 °C(iPr ₂ O-hexane) Anal. : C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O C(%) H(%) N(%) calcd. 72.21 8.42 14.03 found 72.04 8.42 13.86	33	mp. : 124-126 °C(AcOEt-iPr ₂ O) Anal. : C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O C(%) H(%) N(%) calcd. 74.73 6.27 13.76 found 74.78 6.32 13.69
28	mp. : 195-200 °C(AcOEt-iPr ₂ O) Anal. : C ₁₆ H ₁₄ N ₃ ClS C(%) H(%) N(%) Cl(%) S(%) calcd. 60.85 4.47 13.30 11.23 10.15 found 60.72 4.46 13.29 11.20 10.19	34	mp. : 131-133 °C(iPr ₂ O) Anal. : C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O C(%) H(%) N(%) calcd. 71.55 8.12 14.72 found 71.47 8.32 14.66
29	mp. : 174-175 °C(EtOH) Anal. : C ₁₇ H ₁₆ N ₃ OBr C(%) H(%) N(%) Br(%) calcd. 57.00 4.50 11.73 22.30 found 56.89 4.44 11.93 22.50	35	mp. : 174-175 °C(AcOEt-hexane) Anal. : C ₁₇ H ₁₆ N ₃ OCl C(%) H(%) N(%) Cl(%) calcd. 65.07 5.14 13.39 11.30 found 64.99 5.13 13.37 11.41
30	mp. : 152-155 °C(AcOEt-iPr ₂ O) Anal. : C ₁₇ H ₁₆ N ₃ OCl C(%) H(%) N(%) Cl(%) calcd. 65.07 5.14 13.39 11.30 found 65.07 5.09 13.38 11.21	36	mp. : 270-275 °C(dec.) (DMF-CH ₃ CN) Anal. : C ₁₆ H ₁₃ N ₄ O ₂ Cl C(%) H(%) N(%) Cl(%) calcd. 58.46 3.99 17.04 10.78 found 58.43 3.93 17.13 10.76

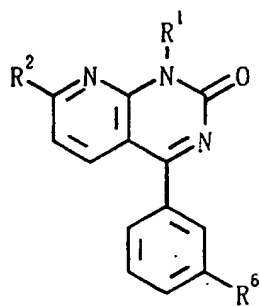
表 4 (続き)

Ex. No.	DATA	Ex. No.	DATA
37	mp. : 201-202 °C (AcOEt) Anal. : $C_{16}H_{14}N_4O_3$ C(%) H(%) N(%) calcd. 61.93 4.55 18.06 found 61.89 4.43 18.10	41	mp. : 169-172 °C (AcOEt-iPr ₂ O) Anal. : $C_{17}H_{16}N_3SCl$ C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) calcd. 61.90 4.89 12.74 9.72 10.75 found 61.94 4.83 12.73 9.80 10.66
38	mp. : 175-177 °C (AcOEt-iPr ₂ O) Anal. : $C_{16}H_{13}N_3OClBr$ C(%) H(%) N(%) Cl(%) Br(%) calcd. 50.75 3.46 11.10 9.36 21.10 found 50.68 3.33 11.09 9.49 20.95	42	mp. : 196-197 °C (AcOEt) Anal. : $C_{20}H_{17}N_3O$ C(%) H(%) N(%) calcd. 76.17 5.43 13.32 found 76.23 5.49 13.40
39	mp. : 143-144 °C (AcOEt-hexane) Anal. : $C_{17}H_{15}N_3OCl_2$ C(%) H(%) N(%) Cl(%) calcd. 58.64 4.34 12.07 20.36 found 58.62 4.29 12.07 20.25	43	mp. : 99-100 °C (iPr ₂ O) Anal. : $C_{19}H_{20}N_3O_3Cl$ C(%) H(%) N(%) Cl(%) calcd. 61.04 5.39 11.24 9.48 found 60.91 5.36 11.15 9.65
40	mp. : 140-143 °C (AcOEt-hexane) Anal. : $C_{19}H_{18}N_3O_2SCl$ C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) calcd. 58.83 4.68 10.83 8.27 9.14 found 59.03 4.49 10.88 8.14 9.30		

以下表 5，表 6 及び表 7 に、実施例で得られた化合物の化学構造を表形式でタイプ別に示す。

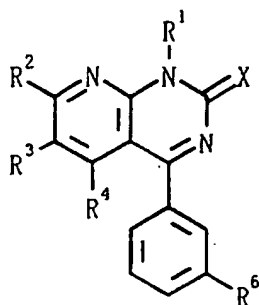
なお、表中 Ex. No.、Et、iPr 及び Ac は前記と同様であり、Me はメチル基を、nPr はノルマルプロピル基を、cPr はシクロプロピル基を、cHex はシクロヘキシル基を、Ph はフェニル基を、Naph はナフチル基を、Py はピリジル基をそれぞれ表す。

Table 5



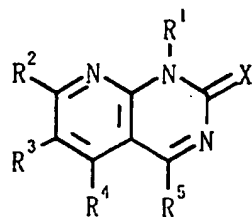
Ex.No.	R ¹	R ²	R ⁶
1	Et	Et	Cl
2	Et	Et	Br
3	Et	Me	Cl
4	Et	Me	Br
5	Et	Me	Me
6	Et	Et	Me
3 0	nPr	Me	Cl
3 2	nPr	Me	Me

Table 6



Ex.No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	X
1 5	Et	-CF ₃	H	H	Cl	O
1 6	Et	-CF ₃	H	H	Br	O
1 7	Et	-CHO	H	H	Cl	O
1 8	Et	-CH ₂ OH	H	H	Cl	O
1 9	Et	-CH(OH)CH ₃	H	H	Cl	O
2 0	Et	Ac	H	H	Cl	O
2 1	Et	Ph	H	H	Cl	O
2 2	Et	cPr	H	H	Cl	O
2 3	Et	-CHBrCH ₃	H	H	Cl	O
2 4	Et	-CH(OAc)CH ₃	H	H	Cl	O
2 5	Et	-CH(OH)CH ₃	H	H	Cl	O
2 8	Et	Me	H	H	Cl	S
2 9	Et	Me	Me	H	Br	O
3 1	-CH ₂ -cPr	Me	H	H	Cl	O
3 3	-CH ₂ -cPr	Me	H	H	Me	O
3 5	Et	Me	Cl	H	Me	O
3 6	Et	-CH=N~OH	H	H	Cl	O
3 7	Et	Me	H	H	NO ₂	O
3 8	Et	-CH ₂ Br	H	H	Cl	O
3 9	Et	Et	Cl	H	Cl	O
4 0	Et	-CH(SAc)CH ₃	H	H	Cl	O
4 1	Et	Et	H	H	Cl	S
4 3	Et	-C(OMe) ₂ CH ₃	H	H	Cl	O

Table 7

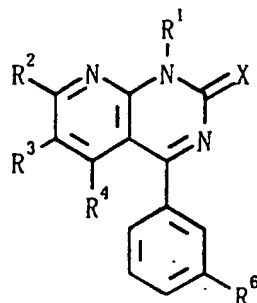


Ex.No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
7	Et	Me	H	H	cHex	O
8	Et	H	H	H	cHex	O
9	Et	H	H	H	2-Thienyl	O
10	Et	H	H	H	3-Thienyl	O
11	Et	H	H	H	2-Thiazolyl	O
12	Et	H	H	H	2-Py	O
13	Et	H	H	H	3-Py	O
14	Et	H	H	H	4-Py	O
26	Et	Me	H	H	3-Me-cHex	O
27	Et	Et	H	H	3-Me-cHex	O
34	Et	Et	H	H	cHex	O
42	Et	Me	H	H	1-Naph	O

前記した実施例の化合物以外に、以下の表 8 及び表 9 に本発明の別の化合物を示す。これらの化合物は、上記の製造法及び実施例中に記載した合成経路と方法、及び通常の当業者にとって公知であるそれらの変法を用いて合成することができ、特別の実験を必要とするものではない。

なお、表 8 に掲記した化合物には各種異性体が存在する場合があります、本発明化合物にはその異性体の単離されたもの及びその混合物が含まれる。また、表中、Me、Et、nPr、iPr、cPr、cHex、Ac、Ph、Naph、及びPyは前記の意味を有し、Compnd. No. は化合物番号を、cBuはシクロブチル基を、cPeはシクロペンチル基を、cHePはシクロヘプチル基をそれぞれ表す。

Table 8

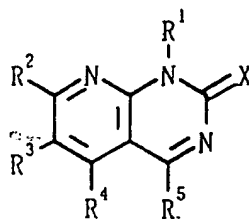


Compnd. No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	X
1	Et	Et	H	H	CF ₃	O
2	Et	Me	H	H	CF ₃	O
3	Et	Et	H	H	OH	O
4	Et	Me	H	H	OH	O
5	Et	Et	H	H	OMe	O
6	Et	Me	H	H	OMe	O
7	Et	Et	H	H	CN	O
8	Et	Me	H	H	CN	O
9	Et	Et	H	H	NO ₂	O
10	Et	Et	H	H	F	S
11	Et	Me	H	H	F	S
12	Et	Et	H	H	Br	S
13	Et	Me	H	H	Br	S
14	Et	Et	H	H	Me	S
15	Et	Me	H	H	Me	S
16	Et	Et	H	H	CF ₃	S
17	Et	Me	H	H	CF ₃	S
18	Et	Et	H	H	OH	S
19	Et	Me	H	H	OH	S
20	Et	Et	H	H	OMe	S
21	Et	Me	H	H	OMe	S
22	Et	Et	H	H	CN	S
23	Et	Me	H	H	CN	S

2 4	Et	Et	H	H	NO ₂	S
2 5	Et	Me	H	H	NO ₂	S
2 6	Et	F	H	H	Cl	O
2 7	Et	F	H	H	Cl	S
2 8	Et	Cl	H	H	Cl	O
2 9	Et	Cl	H	H	Cl	S
3 0	Et	Br	H	H	Cl	O
3 1	Et	Br	H	H	Cl	S
3 2	nPr	cPr	H	H	Cl	O
3 3	nPr	cPr	H	H	Cl	S
3 4	Et	cPr	H	H	Cl	S
3 5	Et	cPr	H	H	Br	O
3 6	Et	cPr	H	H	Br	S
3 7	Et	cPr	H	H	Me	O
3 8	Et	cPr	H	H	Me	S
3 9	Et	cBu	H	H	Cl	O
4 0	Et	cBu	H	H	Cl	S
4 1	Et	cPe	H	H	Cl	O
4 2	Et	cPe	H	H	Cl	S
4 3	Et	cHex	H	H	Cl	O
4 4	Et	cHex	H	H	Cl	S
4 5	Et	cHep	H	H	Cl	O
4 6	Et	cHep	H	H	Cl	S
4 7	Et	-CHFCH ₃	H	H	Cl	O
4 8	Et	-CHFCH ₃	H	H	Cl	S
4 9	Et	-CHClCH ₃	H	H	Cl	O
5 0	Et	-CHClCH ₃	H	H	Cl	S
5 1	Et	-CH(OH)CH ₃	H	H	Cl	S
5 2	Et	-CH(OH)CH ₃	H	H	Br	O
5 3	Et	-CH(OH)CH ₃	H	H	Br	S
5 4	Et	-CH(OH)CH ₃	H	H	Me	O
5 5	Et	-CH(OH)CH ₃	H	H	Me	S

5 6	Et	-CH ₂ OAc	H	H	Cl	O
5 7	Et	-CH ₂ OAc	H	H	Cl	S
5 8	Et	-CH (SAc) CH ₃	H	H	Cl	S
5 9	Et	-CH (SAc) CH ₃	H	H	Br	O
6 0	Et	-CH (SAc) CH ₃	H	H	Br	S
6 1	Et	-CH=N~OH	H	H	Cl	S
6 2	Et	-CH=N~OH	H	H	Br	O
6 3	Et	-CH=N~OH	H	H	Br	S
6 4	Et	-CH=N~OH	H	H	Me	O
6 5	Et	-CH=N~OH	H	H	Me	S
6 6	Et	-CH=N~OMe	H	H	Cl	O
6 7	Et	-CH=N~OMe	H	H	Cl	S

Table 9



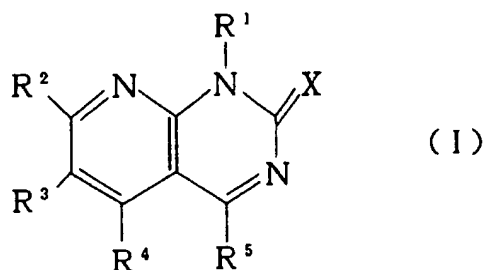
Compnd. No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	X
6 8	Et	cPr	H	H	cHex	O
6 9	Et	cPr	H	H	cHex	S
7 0	Et	CF ₃	H	H	cHex	O
7 1	Et	CF ₃	H	H	cHex	S
7 2	Et	-CHBrCH ₃	H	H	cHex	O
7 3	Et	-CHBrCH ₃	H	H	cHex	S
7 4	Et	-CH(OH)CH ₃	H	H	cHex	O
7 5	Et	-CH(OH)CH ₃	H	H	cHex	S
7 6	Et	-CH(SAc)CH ₃	H	H	cHex	O
7 7	Et	-CH(SAc)CH ₃	H	H	cHex	S
7 8	Et	-CH=N~OH	H	H	cHex	O
7 9	Et	-CH=N~OH	H	H	cHex	S
8 0	Et	cPr	H	H	3-Me-cHex	O
8 1	Et	cPr	H	H	3-Me-cHex	S
8 2	Et	CF ₃	H	H	3-Me-cHex	O
8 3	Et	CF ₃	H	H	3-Me-cHex	S
8 4	Et	-CHBrCH ₃	H	H	3-Me-cHex	O
8 5	Et	-CHBrCH ₃	H	H	3-Me-cHex	S
8 6	Et	-CH(OH)CH ₃	H	H	3-Me-cHex	O
8 7	Et	-CH(OH)CH ₃	H	H	3-Me-cHex	S
8 8	Et	-CH(SAc)CH ₃	H	H	3-Me-cHex	O
8 9	Et	-CH(SAc)CH ₃	H	H	3-Me-cHex	S
9 0	Et	-CH=N~OH	H	H	3-Me-cHex	O
9 1	Et	-CH=N~OH	H	H	3-Me-cHex	S
9 2	Et	Et	H	H	3-Cl-cHex	O

9 3	Et	Et	H	H	3-Cl-cHex	S
9 4	Et	Et	H	H	3-Br-cHex	O
9 5	Et	Et	H	H	3-Br-cHex	S
9 6	Et	Et	H	H	5-Cl-2-Thienyl	O
9 7	Et	Me	H	H	5-Cl-2-Thienyl	O
9 8	Et	Et	H	H	5-Br-2-Thienyl	O
9 9	Et	Me	H	H	5-Br-2-Thienyl	O
1 0 0	Et	Et	H	H	5-Me-2-Thienyl	O
1 0 1	Et	Me	H	H	5-Me-2-Thienyl	O
1 0 2	Et	Et	H	H	4-Cl-2-Thiazolyl	O
1 0 3	Et	Me	H	H	4-Cl-2-Thiazolyl	O
1 0 4	Et	Et	H	H	4-Br-2-Thiazolyl	O
1 0 5	Et	Me	H	H	4-Br-2-Thiazolyl	O
1 0 6	Et	Et	H	H	4-Me-2-Thiazolyl	O
1 0 7	Et	Me	H	H	4-Me-2-Thiazolyl	O
1 0 8	Et	Et	H	H	6-Cl-2-Py	O
1 0 9	Et	Me	H	H	6-Cl-2-Py	O
1 1 0	Et	Et	H	H	6-Br-2-Py	O
1 1 1	Et	Me	H	H	6-Br-2-Py	O
1 1 2	Et	Et	H	H	6-Me-2-Py	O
1 1 3	Et	Me	H	H	6-Me-2-Py	O
1 1 4	Et	Et	H	H	2-Cl-6-Pyrimidinyl	O
1 1 5	Et	Me	H	H	2-Cl-6-Pyrimidinyl	O
1 1 6	Et	Et	H	H	2-Br-6-Pyrimidinyl	O
1 1 7	Et	Me	H	H	2-Br-6-Pyrimidinyl	O
1 1 8	Et	Et	H	H	2-Me-6-Pyrimidinyl	O
1 1 9	Et	Me	H	H	2-Me-6-Pyrimidinyl	O
1 2 0	Et	Et	H	H	4-Benzofuryl	O
1 2 1	Et	Me	H	H	4-Benzofuryl	O
1 2 2	Et	Et	H	H	4-Benzothenyl	O
1 2 3	Et	Me	H	H	4-Benzothenyl	O
1 2 4	Et	Et	H	H	4-Benzoxazolyl	O
1 2 5	Et	Me	H	H	4-Benzoxazolyl	O

1 2 6	Et	Et	H	H	4-Benzothiazolyl	O
1 2 7	Et	Me	H	H	4-Benzothiazolyl	O
1 2 8	Et	Et	H	H	5-Quinolyl	O
1 2 9	Et	Me	H	H	5-Quinolyl	O

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I) で示されるピリド [2, 3-d] ピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



[式中の記号は以下の意味を表す。]

X : 酸素原子、又は硫黄原子、

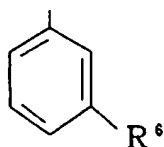
R¹ : 低級アルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、又はシクロアルキル基、

R² : 水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、メルカプト低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルチオ低級アルキル基、低級アルカノイル低級アルキル基、ヒドロキシイミノ低級アルキル基、低級アルコキシイミノ低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、又は低級アルカノイル基、

R³ : 水素原子、ハロゲン原子、又は低級アルキル基、

R⁴ : 水素原子、又は低級アルキル基、

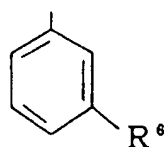
R⁵ : R⁶ と同一の基で置換されていてもよいシクロアルキル基 ; R⁶ と同一の基で置換されていてもよいナフチル基 ; R⁶ と同一の基で置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選択された 1 乃至 4 個の異項原子を有する 5 又は 6 員単環ヘテロ環基 ; 又は式



で示される基、

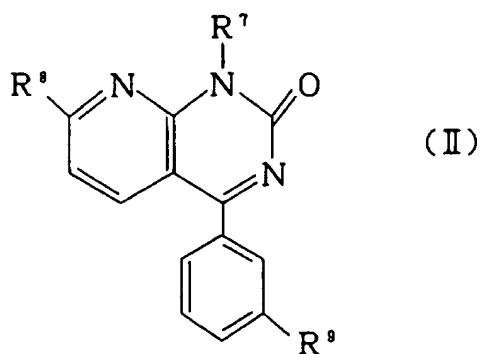
R^6 : ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、シアノ基、又はニトロ基。

ただし、 R^5 が式



で示される基であって、 R^6 がハロゲン原子、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基であり、 R^1 が低級アルキル基、又はシクロアルキル基であり、 R^3 及び R^4 が共に水素原子であり、かつ X が酸素原子であるときは、 R^2 は水素原子以外の基を意味する。]

2. 下記一般式 (II) で示されるピリド [2, 3-d] ピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である請求の範囲 1 記載の化合物。



[式中の記号は以下の意味を表す。

R^7 : メチル基、エチル基、プロピル基、又はイソプロピル基、

R^8 : メチル基、エチル基、プロピル基、又はイソプロピル基、

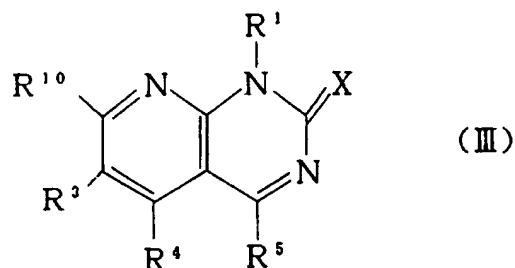
R^9 : 塩素原子、臭素原子又はメチル基。]

3. R^8 がメチル基、又はエチル基である請求の範囲 2 記載の化合物。

4. R^7 がエチル基、又はプロピル基であり、 R^8 が請求の範囲 3 記載の基である請求の範囲 3 記載の化合物。

5. 4-(3-クロロフェニル)-1,7-ジエチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、4-(3-ブロモフェニル)-1,7-ジエチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、4-(3-ブロモフェニル)-1-エチル-7-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、1-エチル-7-メチル-4-(3-メチルフェニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、又は1,7-ジエチル-4-(3-メチルフェニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンである請求の範囲 4 記載の化合物。

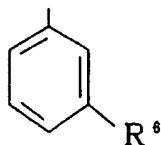
6. 下記一般式(Ⅲ)で示されるピリド[2,3-d]ピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である請求の範囲 1 記載の化合物。



[式中X、 R^1 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は請求の範囲 1 記載の意味を有し、 R^{10} は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、メルカプト低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルチオ低級アルキル基、低級アルカノイル低級アルキル基、ヒド

ロキシイミノ低級アルキル基、低級アルコキシイミノ低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、又は低級アルカノイル基を意味する。

ただし、 R^5 が式



で示される基であって、 R^6 がハロゲン原子、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基であり、 R^1 が低級アルキル基、又はシクロアルキル基であり、 R^3 及び R^4 が共に水素原子であり、かつ X が酸素原子であるときは、 R^{10} は水素原子又は低級アルキル基以外の基を意味する。]

7. R^{10} が、水素原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、メルカプト低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルチオ低級アルキル基、ヒドロキシイミノ低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、又は低級アルカノイル基である請求の範囲 6 記載の化合物。

8. R^{10} が、水素原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、低級アルカノイルチオ低級アルキル基、ヒドロキシイミノ低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、又は低級アルカノイル基である請求の範囲 7 記載の化合物。

9. R^{10} が請求の範囲 8 記載の基であり； R^4 が水素原子であり； R^5 が (1) 低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル基、(2) ナフチル基、(3) 窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選択された 1 乃至 4 個の異項原子とする 5 又は 6 員単環ヘテロ環基、又は (4) 式